Über 1-Thiochromone.

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung der Doktorwürde

genehmigt von der Philosophischen Fakultät
der Friedrich-Wilhelms-Universität zu Berlin.

BIBLIOTHEEK RIJKS UNIV. LEIDEN

Von

Max Kehren

aus M.-Gladbach.

Tag der Promotion: 6. August 1919.

Gedruckt in der Buchdruckerei von Thomas & Hubert, Weida i. Thür.

47

Referenten:

Prof. Dr. Beckmann

Prof. Dr. Gabriel.

Meiner Mutter in Dankbarkeit.

Inhaltsverzeichnis.

Seite

Einleitung 7

Praktischer Teil:

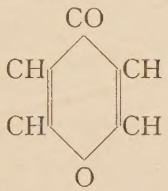
2-Methyl-3-Äthyl-1-Thiochromon 24
2-Methyl-3-Äthyl-1-Thiochromon-Chlorhydrat 28
Hydrolytische Spaltung 29
2-Methyl-3-Äthyl-1-Thiochromon-Quecksilberchlorid 32
2-Methyl-3-Äthyl-1-Thiochromon-dibromid 33
Dibrom-2-Methyl-3-Äthyl-1-Thiochromon 35
2-Methyl-1-Thiochromon 37
Allgemeines über die Fluoreszenz-Erscheinung 41
2-Methyl-1-Thiochromon-Chlorhydrat 46
2-Methyl-1-Thiochromon-dibromid 47
Monobrom-2-Methyl-1-Thiochromon-dibromid 48
Monobrom-2-Methyl-1-Thiochromon 53
Oxim des 2-Methyl-1-Thiochromon 55
2,6-Dimethyl-3-Äthyl-1-Thiochromon 60
2,6-Dimethyl-3-Äthyl-1-Thiochromon-Chlorhydrat 62
2,6-Dimethyl-1-Thiochromon 63
2,6-Dimethyl-1-Thiochromon-Quecksilberchlorid 64
2,3,6-Trimethyl-1-Thiochromon 65
1-Thioflavon 67
1-Thioflavon-Chlorhydrat 70
1-Thioflavon-Oxim 71
2-Methyl-1-Thioisoflavon 73
6-Methyl-1-Thioflavon 74
6-Methyl-1-Thioflavon-Chlorhydrat 76
Darstellungsversuch von 2,6-Dimethyl-1-Thioisoflavon 77

Digitized by the Internet Archive
in 2026

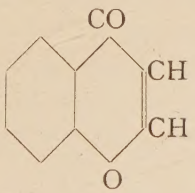
https://archive.org/details/IA41546509_0139

Einleitung.

Von den heterocyklischen Verbindungen, die im Sechsring ein Sauerstoffatom enthalten, haben die Pyrone im Laufe der letzten Jahre eine ganz besondere Beachtung gefunden. Zahlreiche gelbe Pflanzenfarbstoffe sind als Abkömmlinge des Pyrons anzusehen, eines Sechsringes folgender Konstitution:



Als ein Benzo-γ-Pyron kann demnach ein Atomkomplex bezeichnet werden, den Kostanecki[1] mit dem Namen **Chromon** belegte, und der die folgende Struktur besitzt:

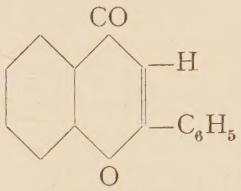


Von diesem Chromon leitet sich das sogenannte **Flavon** durch Ersetzen eines Wasserstoffatoms im Pyronkern durch die Phenylgruppe ab. So kann das Flavon, welches ebenfalls als Stammsubstanz einer Reihe von Pflanzenfarbstoffen wie Chrysin, Quercetin, anzusehen ist, als ein Phenylchromon aufgefaßt werden.

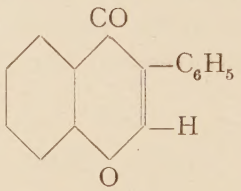
---

[1] Ber. **33**, 472 (1900).

Und zwar steht die Phenylgruppe in der 2-Stellung.



Tritt der Phenylrest in die 3-Stellung ein, so erhalten wir ein dem Flavon isomeres Produkt, ein 3-Phenyl-Chromon, welches von Simonis **„Isoflavon"** benannt wurde.



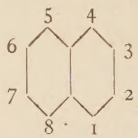
Zu den **Thio**-Chromonen, die in vorliegender Abhandlung Gegenstand der Bearbeitung waren, gelangt man durch Ersatz des Sauerstoffatoms im Pyronring durch Schwefel. So sind also nach der Theorie im ganzen 3 verschiedene Thiochromone zu erwarten, die durch die folgenden Strukturformeln erläutert werden:

1-Thiochromon

4-Thiochromon

1,4-Dithiochromon.

[1] Nachdem die Bezifferung des Chromon-Skelettes mehrfach geändert worden ist, wurde dieser Arbeit das Schema nach Simonis zu Grunde gelegt.



Zwar sind diese Verbindungen als solche noch nicht alle isoliert, jedoch kennt man eine große Reihe ihrer Abkömmlinge.

In der vorliegenden Arbeit ist ausschließlich die 1-Thiochromonreihe Gegenstand der Untersuchung gewesen.

Als erstes der geschwefelten Chromon-Verbindungen überhaupt wurde das 4-Thiochromon von Simonis und Rosenberg[1] dargestellt. Um das Sauerstoffatom der Karbonylgruppe durch Schwefel zu ersetzen, verschmolzen sie Di- und Trimethylchromone mit Phosphorpentasulfid, wobei die Chromone in die entsprechenden Schwefel-Verbindungen übergingen.

Die erhaltenen Produkte zeigten neben prächtiger Färbung, die den 1-Thiochromonen völlig fehlt, große Reaktionsfähigkeit. Die Färbung, die bei den durch Fällung erhaltenen feinen Nadeln zurücktritt, wird beim Lösen in organischen Solventien wieder intensiver.

Weiterhin gelang Simonis auch die Darstellung des nicht methylierten 4-Thiochromons[2].

Die fortgesetzten Untersuchungen ergaben ferner, daß ein direkter Ersatz des Sauerstoffs im Pyronring durch Schwefel nur in der Karbonylgruppe möglich ist. Soll das Brückensauerstoff-Atom durch Schwefel ersetzt werden, so ist dies nicht direkt, sondern nur durch die Synthese zu erreichen.

Vor ungefähr 20 Jahren ermöglichte es Ruhemann[3], diese in der 1-Stellung geschwefelten Benzopyrone synthetisch darzustellen. Zwar vermochte er bei den einfachen, methylierten Chromonen kein Schwefelatom als Ringglied einzuführen. Auf umständlichem Wege gelang ihm jedoch die

---

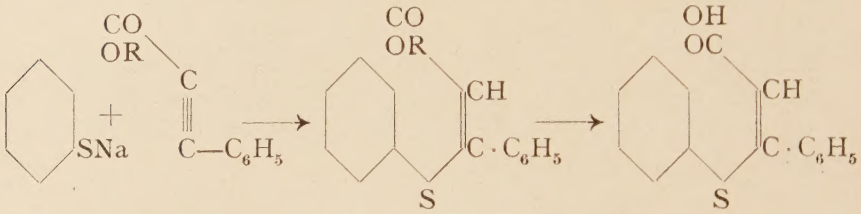
[1] Ber. **47**, 1232 (1914).

[2] Simonis, Die Chromone, Seite 115.

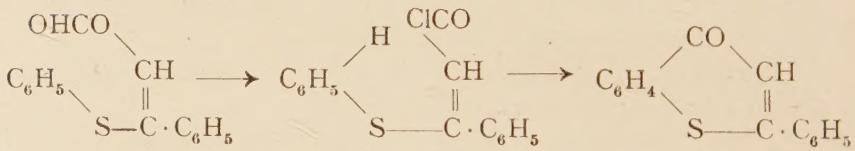
[3] Soc. **77**, 1181 (1900).

Synthese des 2-Phenyl-1-Thiochromons, des bereits erwähnten 1-Thioflavons.

Ruhemann erhielt durch Kombination von Thiophenolnatrium mit Äthyl-Phenylpropiolat den β-Phenylthiozimtsäureester, der durch Verseifung mit Alkali die entsprechende freie Phenylthiozimtsäure liefert:



Die auf diese Weise erhaltene Phenylthiozimtsäure wird in Benzol suspendiert und nacheinander mit Phosphorpentachlorid und Aluminiumchlorid behandelt. Dadurch geht, wie folgendes Schema zeigt, das Säurechlorid unter Ringschluß in das 1-Thioflavon über.



Diese Synthese ist zur Darstellung der 1-Thiochromone ungeeignet, da der Phenylthiofumarsäureester

$$C_6H_5 \cdot S \cdot C(COOC_2H_5) = CH \cdot COOC_2H_5$$

nach Ruhemann[1] nicht in die freie Säure übergeführt werden kann, sondern durch Alkali auch in der Kälte schon völlig zersetzt wird. Trotz dieses langwierigen Verfahrens dehnte Ruhemann[2] mit Erfolg seine Versuche auch auf Abkömmlinge der Thiokresole, Thioxylenole und Methoxy-

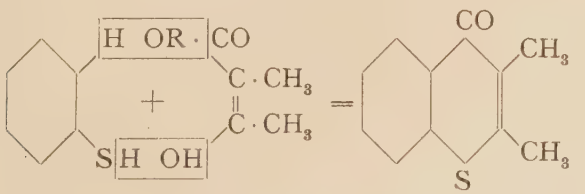
[1] Ber. 46, 3386.
[2] Ber. 46, 3384 (1913).

thiophenole aus und gelangte so zu einer Reihe von Thioflavon-Derivaten.

Einen bedeutend einfacheren Weg schlugen Simonis und Elias ein[1], um zu den noch unbekannten 1-Thiochromonen zu kommen. Sie griffen zurück auf eine von Simonis und Petschek[2] gefundene Synthese, nach der ohne Zwischenprodukte methylierte Chromone erhalten wurden.

Phenole mit unbesetzter Ortho-Stellung zum Hydroxyl konnten unter Zusatz von Phosphorpentoxyd mit β-Ketonsäureestern zu Chromonen kondensiert werden. Da Phosphorpentoxyd auch bei höherer Temperatur ohne Einwirkung auf Thiophenol bleibt, so führten die Versuche der Genannten zu einem befriedigenden Resultat.

Simonis und Elias wiesen nach, daß der Methylacetessigester sich mit Thiophenol unter gegebenen Bedingungen zu 2,3-Dimethyl-1-Thiochromon kondensieren läßt, wobei der Ester in seiner Enolform $CH_3 \cdot C(OH):C \cdot CH_3 \cdot COOR$ nach folgendem Schema in Wirkung tritt:



2,3-Dimethyl-1-Thiochromon.

Dieses Chromon, das den Schwefel in der 1-Stellung trägt, ist samt seinen Homologen im Gegensatz zu den 4-Thiochromonen farblos.

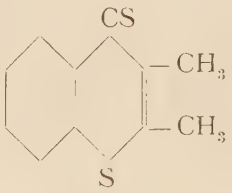
Weiterhin gelang es dann gleichzeitig, durch Verschmelzen des auf diese Weise erhaltenen 2,3-Dimethyl-1-Thiochromons mit Phosphorpentasulfid auch noch das Karbonylsauerstoffatom durch Schwefel zu ersetzen.

---

[1] Ber. **49**, 768 (1916).

[2] Ber. **46**, 2014 (1913).

Es resultierte ein Dithiokörper, das 2,3-Dimethyl-1,4-Dithiochromon:

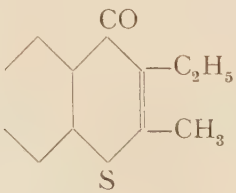


das nun wieder ähnlich den 4-Thiochromon-Derivaten schön gefärbte Kristalle gibt.

Von Herrn Prof. Simonis wurde mir nun die Aufgabe zugeteilt, auf dem von Elias angegebenen Wege vorzugehen und vor allen Dingen die Methode für weitere 1-Thiochromone zu vervollständigen. Es gelang mir eine Anzahl substituierter 1-Thiochromone darzustellen, die zum Teil in guter und befriedigender Ausbeute erhalten werden konnten. Die alte Kondensations-Methode mußte allerdings — aus später im praktischen Teile näher anzugebenden Gründen — einer abgeänderten neuen weichen, die im Laufe der Versuche von mir ausgearbeitet und den einzelnen Kondensationen angepaßt wurde.

Nachdem die Paarung des Thiophenols mit Methylacetessigester das gewünschte Ergebnis gebracht hatte, war vorauszusehen, daß der Äthylacetessigester unter ähnlichen Bedingungen ebenfalls günstige Resultate ergab.

Das so dargestellte 2-Methyl-3-Äthyl-1-Thiochromon folgender Konstitution:

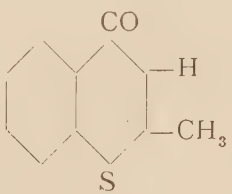


zeigte neben anderen Chromon-Eigenschaften eine besonders schöne Kristallisationsfähigkeit.

Um den Konstitutionsbeweis zu erbringen, wurde das Thiochromon einer Spaltung unterworfen; durch die völlige Zerlegung des Pyronrings wird ein Unterschied geschaffen zwischen dem Chromon und dem isomeren Cumarin; bei letzterem genügt zur Spaltung nicht eine verdünnte siedende Alkalilauge, sondern eine Zerlegung geht erst durch eine Alkalischmelze vor sich. Selbst in diesem letzteren Falle ist die Aufschließung beim Cumarin nur eine vorübergehende, denn auf Säurezusatz tritt wieder Ringbildung ein.

Nachdem eine Kondensation zwischen Phenolen und dem einfachen Acetessigester zunächst auf Schwierigkeiten stieß und erst Schaetzlein[1] gelang, stellten sich beim Thiophenol keine besonderen Hindernisse in den Weg, nachdem einmal eine gute Methode für die Ausführung der Kondensation ausgearbeitet war.

Durch Kuppelung von Thiophenol mit Acetessigester kam ich zum 2-Methyl-1-Thiochromon:

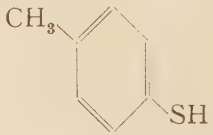


Von diesem Körper wurde ein Oxim dargestellt, um ganz allgemein den Beweis zu erbringen, daß die Thiochromone genau wie die ungeschwefelten Chromone oximierbar sind. Außerdem wird durch die Fähigkeit der Karbonylgruppe, mit Hydroxylamin in Reaktion zu treten, ein weiterer Unterschied mit den isomeren Cumarinen geschaffen, die diese Erscheinung nicht zeigen. Allerdings ergaben die Versuche — wie im praktischen Teile näher erörtert wird — daß die Thiochromone viel schwieriger mit Hydroxylamin reagieren, als ungeschwefelte Chromone. Simonis und Mitarbeiter konnten von letzteren sehr leicht normale Oxime

[1] Diss., Berlin (Univ.) 1919.

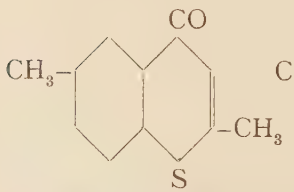
gewinnen. Durch den Eintritt des Schwefelatoms in das Chromonmolekül wird also die Möglichkeit der Oximierung bedeutend herabgesetzt. Außerdem kristallisieren die Oxime der Chromone leicht, während bei den Thiochromonen als Endprodukte schwer zur Kristallisation zu bringende, zähe Öle resultierten.

In Fortsetzung der Versuche wurde das angewandte Verfahren mit den gleichen drei β-Ketonsäureestern auf das p-Thiokresol:

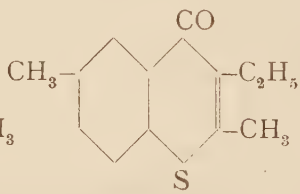


übertragen. Dadurch gelangt eine Methyl-Gruppe in die 6-Stellung, so daß man auf einfache Weise zu den Di- und Trimethyl-Thiokörpern kommt, die in ihrem ganzen Verhalten den bereits dargestellten Thiochromonen folgten.

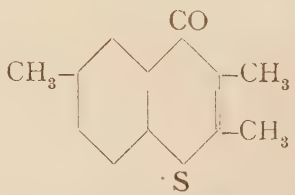
Durch diese Kombination von Thiokresol mit den entsprechenden Estern konnten isoliert werden:



2,6-Dimethyl-1-Thiochromon



2,6-Dimethyl-3-Äthyl-1-Thiochromon



2,3,6-Trimethyl-1-Thiochromon

Weiterhin wurde der Chloracetessigester

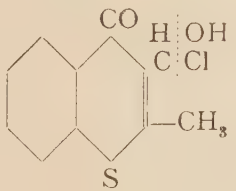
$$CH_3C(OH)CCl \cdot COOR$$

auf seine Kondensationsfähigkeit untersucht.

Bei alkylierten, ungeschwefelten Chromonen war es bereits Simonis und Schuhmann[1] gelungen, in das Chromonmolekül Chlor einzuführen; sie kombinierten

[1] Simonis, Die Chromone, Seite 81.

chlorierte Phenole mit den verschiedenen Estern. Entgegen einer Reihe von Brom-Produkten der Chromon- und Thiochromonreihe erlaubt diese Darstellungweise von Halogenderivaten, den Sitz des Halogens einwandfrei festzustellen. Auf einem anderen Wege konnte Schönberg[1] aus β-Naphtol und Chloracetessigester das 2-Methyl-3-Chlor-β-Naphtochromon gewinnen, wenn auch nur mit außerordentlich geringer Ausbeute. Es lag nun die Vermutung nahe, daß mit diesem gechlorten Ketonsäureester auch ein in der 3-Stellung chloriertes Thiochromon synthetisch gewonnen werden könnte. Da beim Thiophenol nach den gemachten Erfahrungen eine zu geringe Ausbeute von vorneherein wahrscheinlich war, so wurde das p-Thiokresol auf die bekannte Weise mit Chloracetessigester zur Kondensation gebracht. Aber das Endresultat war immer ein vollkommen chlorfreies Produkt. Durch Schmelzpunkt und Analysen wurde der entstandene Körper einwandfrei als 2,6-Dimethyl-1-Thiochromon identifiziert; im Verlaufe der Reaktion ist also das gesamte Chlor einfach abgespalten worden. Demnach ist es — wenigstens unter den in dieser Arbeit angewandten Kondensationsbedingungen — unmöglich, Chlor in den Pyronkern eines 1-Thiochromonkörpers einzuführen. Das Ergebnis läßt die große Labilität des Chlors im Chloracetessigester erkennen. Es ist nicht ausgeschlossen, daß das Chlor zunächst als Unterchlorige Säure abgespalten wird, die sich dann weiterhin zersetzt:



Ohne jeden Erfolg blieben sämtliche Versuche, den Propyl-Acetessigester mit Thiophenol und den Benzyl-Acetessigester mit Thiophenol und Thiokresol zu kom-

[1] Diss., Berlin 1919.

binieren. Zwar ergab in beiden Fällen die Kondensation als Endprodukt ein Öl, wie bei sämtlichen anderen Versuchen auch, doch waren diese Öle im vorliegenden Falle durch nichts zur Kristallisation zu bringen. Auch monatelanges Stehen in der Kälte nach vorheriger Reinigung der zähen Ölmasse blieb erfolglos. Eine Erklärung hierfür ist wohl darin zu suchen, daß der Schmelzpunkt der zu erwartenden Thiokörper so tief liegt, daß eine Isolierung aus den öligen Nebenprodukten unmöglich wird. Denn da bereits das 2-Methyl-3-Äthyl-1-Thiochromon sehr niedrig schmilzt (65°), werden in der 3-Stellung noch höher alkylierte Körper eine weitere Erniedrigung des Schmelzpunktes zeigen.

Die einzige Möglichkeit, vielleicht zum Ziele zu gelangen, wäre eine Destillation des erhaltenen Öles im Vakuum, um evtl. unverbrauchten, die Kristallisation völlig aufhebenden Ester und dessen ölige Spaltprodukte zu entfernen, ohne daß das Reaktionsprodukt durch zu hohes Erhitzen zersetzt wird. Zu diesem Versuche reichte jedoch das vorhandene Öl nicht aus, nachdem vorher schon jegliche Möglichkeit erprobt war. Weitere Substanzmengen zu diesen Versuchen konnten infolge der erschwerten Beschaffung der dazu nötigen Ausgangsprodukte nicht mehr für diese Arbeit dargestellt werden.

Die gleichen Erfahrungen wurden auch schon von anderer Seite gemacht. So konnte Bitterich[1] im Laufe seiner Arbeiten über neue Chromone feststellen, daß Isopropylessigester und Benzylacetessigester nach Paarung mit s-Xylenol keine kristallinen Endprodukte lieferten; bei der letzteren Kondensation gelang ihm nur die Überführung des vermutlichen Reaktionsproduktes in ein Doppelsalz, aber dieses wird nach dem Ergebnis der Analyse einer anderen Körperklasse angehören.

Es scheint demnach doch, daß die in der 3-Stellung durch einen Benzyl-Rest substituierten Chromone besondere Abweichungen und Eigentümlichkeiten zeigen, was

[1] Diss., Berlin (Univ.) 1918.

vielleicht ihre nahe Verwandtschaft mit den kompliziert zusammengesetzten Pflanzenfarbstoffen erklärlicher macht.

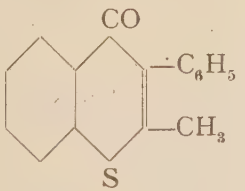
Nachdem die zuerst erwähnten Versuche mit den verschiedenen Estern zu dem gewünschten Ergebnis geführt hatten, wurde auch der Benzoyl-essigester zur Reaktion herangezogen. Auch hiermit wurden befriedigende Resultate erzielt, und dadurch war eine einfache Methode gefunden, das bisher nur auf umständliche Weise darzustellende 1-Thioflavon synthetisch zu gewinnen. Die Eigenschaften des auf diesem neuen Wege erhaltenen Thioflavons wurden den von Ruhemann angegebenen zum Vergleich gegenübergestellt, worüber in dem praktischen Teil ausführlicher berichtet wird.

Um für diesen wichtigen und interessanten Vertreter der Chromon-Klasse den Konstitutionsbeweis zu bringen, wurde er der Einwirkung von Hydroxylamin unterworfen.

Nach Kostanecki[1] verhalten sich die Oxyflavon-Derivate gegen Hydroxylamin indifferent, wogegen die Flavanone (Bihydrür des Flavons) Oxime ergaben.

Es zeigte sich, daß vom 1-Thioflavon glatt ein Oxim erhalten werden kann; und somit ist der direkte Beweis für das Vorhandensein einer Karbonylgruppe erbracht worden.

Ferner gelang es, ein in der 3-Stellung phenyliertes Thiochromon — ein Isoflavon — mit Hilfe von Phenylacetessigester durch Kondensation mit Thiophenol darzustellen:



2-Methyl-1-Thio-Isoflavon.

Das diesem entsprechende, auch in der 6-Stellung noch methylierte Produkt konnte durch Paarung von Thiokresol

[1] Ber. 33, 1483 (1900).

mit dem gleichen Ester nicht erhalten werden. Der praktische Teil wird nähere Angaben hierüber bringen.

Von den isolierten neuen Körpern wurden, außer der Spaltung und den bereits erwähnten Oximen zum Konstitutionsbeweis, noch eine Anzahl Derivate dargestellt, um ihr Verhalten gegenüber den allgemein beobachteten Eigentümlichkeiten der Chromone und Thiochromone festzulegen. Wesentliche Unterschiede oder Abweichungen konnten nicht festgestellt werden. Die Derivate erbringen nur erneut den Beweis für die Richtigkeit mancher von Simonis und seinen Schülern gemachten Beobachtungen.

Trotzdem eine Anzahl der in dieses Gebiet fallenden, eingangs erwähnten gelben Pflanzenfarbstoffe der Benzopyronreihe nur aus Kohlenstoff, Wasserstoff und Sauerstoff bestehen, besitzen sie die Fähigkeit additionelle Verbindungen mit Mineralsäuren zu geben. Die Erklärung für dieses Verhalten findet sich in der Tatsache, daß das als Ringglied auftretende Sauerstoffatom die Eigenart besitzt, organischen Verbindungen einen basischen Charakter zu verleihen. Von den Säuren kommen hauptsächlich Salzsäure, Bromwasserstoffsäure und Schwefelsäure in Betracht. In der vorliegenden Arbeit wurde nur die Salzsäure zu den Versuchen herangezogen. Dieses Verhalten, mit Salzsäure ein Additionsprodukt zu bilden, schafft einen Unterschied zwischen den 1-Thiochromonen und den 4-Thiochromonen, an die sich keine Salzsäure anlagert. Daraus geht hervor, daß die Bildung von Chlorhydraten das Vorhandensein der unversehrten Karbonylgruppe des Pyronringes verlangt. In allen Fällen konnte die von Simonis und Elias für das 2,3-Dimethyl-1-Thiochromon-Chlorhydrat[1] aufgestellte Formel durch weitere gleichgebaute Salzsäure-Additionsprodukte bezw. deren Analysen bestätigt werden. Die dargestellten Verbindungen waren allerdings nicht haltbar und zerfielen bereits an der Luft mehr oder weniger schnell in ihre Komponenten.

[1] Ber. 49, 775 (1916).

Wie nun dieses besondere Additionsvermögen der Benzopyrone zu erklären ist, läßt sich nach dem Stande der heutigen Forschung noch nicht mit Bestimmtheit sagen. Da alle in dieser Arbeit dargestellten Thiochromone zu dieser Salzbildung befähigt sind, sollen die Möglichkeiten der Konstitution näher erörtert werden.

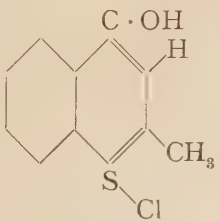
Je nach der Arbeitsweise erhielten Simonis und Elias Produkte verschiedener Zusammensetzung; so konnte das Dimethylchromon mit Salzsäure zu 2 Produkten:

$$C_{11}H_{10}O_2 \cdot HCl \text{ und } (C_{11}H_{10}O_2)_2 \cdot HCl + 2H_2O$$

vereinigt werden.

Die Möglichkeit einer Anlagerung von HCl an die Doppelbindung — analog der Bildung der Dibromide — scheidet aus. Gegen diese spricht die komplizierte Zusammensetzung der erhaltenen Produkte und vor allen Dingen deren Spaltung in Ionen.

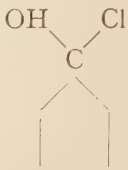
Analog der von Decker[1] für das Hydrochlorid des Dimethylchromons aufgestellten Formel könnte z. B. für das 2-Methyl-1-Thiochromon-Chlorhydrat folgende Anordnung mit 4-wertigem Schwefel denkbar sein:



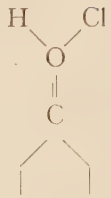
Einer ganz anderen Ansicht waren Gomberg und Cone[2]; sie erklären, daß die Salzbildung vor allen Dingen durch die Karbonylgruppe bedingt sei. Hierfür würde auch die eben erwähnte Tatsache sprechen, daß nur bei intakter Karbonylgruppe eine Säureanlagerung erfolgen kann. Das Sauerstoffatom im Chromonring wirke nur noch

[1] Ber. 47, 2288.
[2] A. 376, 217.

fördernd auf die Aktivität des Karbonyls. Von den beiden möglichen Formeln:



Halohydrin

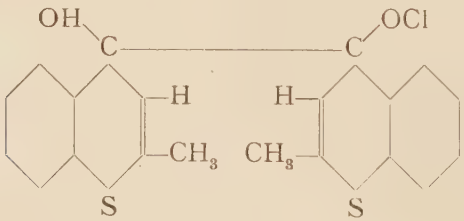


Oxoniumsalz

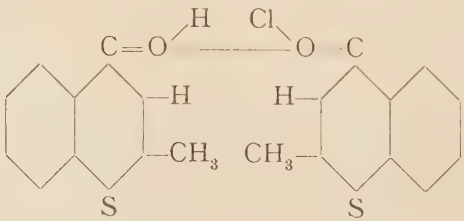
erklären sie die erste für wahrscheinlicher. Kendall[1] dagegen tritt für die zweite Formel ein; nach ihm sind die gebildeten Verbindungen wahre Oxoniumsalze. Dementsprechend ist also der Sauerstoff der Karbonylgruppe als 4-wertig anzusehen.

Für das 2-Methyl-1-Thiochromonchlorhydrat der Zusammensetzung $(C_{10}H_8OS)_2 \cdot HCl + 2H_2O$ würde nach diesen beiden Ansichten das Molekül in folgender Weise aufgebaut sein:

1) Halohydrinformel:



2) Oxoniumsalzformel:



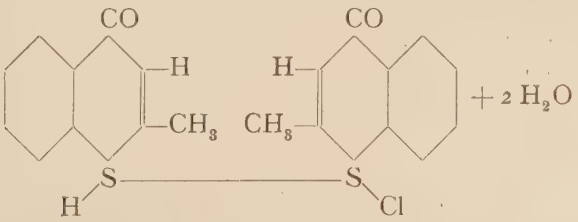
Auch hiergegen lassen sich Bedenken anführen, wenn karbonylhaltige Verbindungen der organischen Chemie zum Vergleich herangezogen werden.

[1] Soc. 36, 1222.

Die weiterhin folgende Erklärung scheint mir, schon wegen ihrer Einfachheit, die größte Wahrscheinlichkeit zu haben.

Simonis und Elias sind auf Grund ihrer eingehenden Versuche zu der Annahme gekommen, daß eine additionelle Anlagerung an das Ringsauerstoffatom erfolgt.

Dies möchte ich für die Reihe der Thioverbindungen auch auf das Schwefelatom der 1-Stellung ausdehnen, besonders wo der Schwefel in der 4-Wertigkeit nicht selten ist. Auf diese Weise kämen Sulfoniumverbindungen zustande. Da in vorliegender Arbeit infolge der gleichen Arbeitsweise nur die bimolekularen Verbindungen dargestellt wurden, wäre dem 2-Methyl-1-Thiochromon-Chlorhydrat mit der durch Analyse bestätigten Formel $(C_{10}H_8OS)_2 \cdot HCl + 2H_2O$ folgende Konstitution zuzuschreiben:



Fernerhin wurden zwei Thiochromone auf ihre Fähigkeit, mit Quecksilberchlorid Doppelsalze zu bilden, untersucht. Wie Werner bewies, hängt die Fähigkeit organischer, sauerstoffhaltiger Verbindungen, sich mit Mineralsäuren zu vereinigen, eng mit der Möglichkeit zusammen, mit Metallsalzen molekulare Verbindungen einzugehen. Ruhemann[1] hat als erster Doppelverbindungen von Chromonen mit Metallsalzen dargestellt. Tritt an die Stelle des Sauerstoffes im Pyronkern Schwefel, so wird dadurch das Vermögen der Thiochromone, Metallsalzverbindungen einzugehen, nicht beeinträchtigt. Und zwar spielt es keine Rolle, ob der Schwefel in die 1- oder 4-Stellung, oder in beide tritt. Verschiedene Metallsalze in der 1-Thiochromonreihe wurden

[1] Soc. 81, 421; C. Bl. 1902, I, 998.

zuerst von Simonis und Elias[1] gewonnen. In der vorliegenden Arbeit wurde bei zwei Thiochromonen nur eine Kombination mit Quecksilberchlorid herangezogen, welche die Bestätigung der von den genannten Autoren aufgestellten Formel erbrachten. Wie im einzelnen die Konstitution zu erklären ist, wird später zu erörtern sein.

Unter Zuziehung der Arbeiten von Herovici[2] und Zeller[3] über die Brom-Substitutionsprodukte der Chromone wurden auch in dieser Richtung mit einigen geschwefelten Chromonen erfolgreiche Versuche angestellt. Die hierbei gemachten Beobachtungen und Resultate sind an geeigneter Stelle im praktischen Teile genau dargelegt. Es sei hier nur erwähnt, daß auch in die Thiochromone verhältnismäßig leicht Brom-Atome eingeführt werden können, deren Sitz sich allerdings nicht immer genau nachweisen läßt. Jedoch vermögen die zahlreichen auf diesem Gebiet gemachten Erfahrungen die gegebenen Erklärungen durchaus verständlich zu machen.

* * *

Nach einem veränderten Kondensations-Verfahren gelang es, eine Anzahl neuer, bisher noch unbekannter 1-Thichromone darzustellen. Die Ausbeute schwankte durchschnittlich zwischen 15—25% der Theorie, wobei die Kondensationen mit Thiokresol durchweg die besten Ausbeuten lieferten.

Daß mit Thiophenol nicht ebenso günstige Resultate erzielt wurden, ist wohl durch seine Zersetzlichkeit zu erklären; es verwandelt sich durch Oxydation leicht in das Disulfid und geht so der Reaktion zum Teil verloren. Daß bei den immerhin hohen Temperaturen eine Zersetzung gefördert werden muß, liegt auf der Hand. Auch ist ein frisch dargestelltes Thiophenol in der Ausbeute ergiebiger; eine

[1] Ber. **49**, 776 (1916).
[2] Ber. **50**, 646 (1917).
[3] Diss., Berlin (Techn. Hochsch.) 1917.

Schwefelabscheidung deutet je nach ihrer Stärke auf eine mehr oder weniger große Zersetzung hin und verringert das Ergebnis.

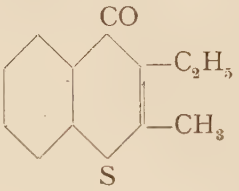
Ein weiterer Grund für die bei allen Kondensationen doch noch mäßigen Ausbeuten ist wohl darin zu suchen, daß der Ester nur in seiner Enolform für die Chromonbildung in Reaktion treten kann. Nach Knorr[1] und Meyer[2] wurde in neuerer Zeit für den Acetessigester bewiesen, daß er in reinem Zustande oder in bestimmten indifferenten Lösungsmitteln ein im Gleichgewicht befindliches Gemenge von Enol- und Keto-Form sei, daß das Gleichgewicht aber zumeist für die Bildung der Ketoform günstiger steht. Es ist darum nicht ausgeschlossen, daß die gegebenen Reaktionsbedingungen die Enolform ungünstig beeinflussen und durch Umwandeln in die Ketoform für die Chromonsynthese unbrauchbar machen. Abhilfe hierfür konnte nicht geschafft werden, da in dieser Hinsicht die einzelnen Ester zu wenig erforscht sind.

---

[1] Ber. 44, 1138 (1911).
[2] Ber. 44, 2718 (1911).

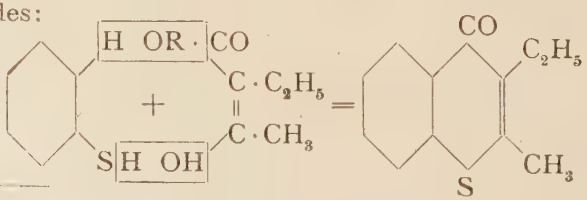
Praktischer Teil.

Kondensation von Thiophenol und Äthyl-Acetessigester zu 2-Methyl-3-Äthyl-1-Thiochromon.



Nachdem nach Angabe von Simonis nnd Elias[1] das 2,3-Dimethyl-1-Thiochromon aus Thiophenol und Methylacetessigester nach der von den Genannten ausgearbeiteten Methode auch von mir dargestellt worden war, konnten die Angaben hierüber vollauf bestätigt werden.

Da anzunehmen war, daß der Äthylacetessigester $CH_3CO \cdot CH(C_2H_5)COOR$ keine großen Unterschiede in der Kondensation zeigen würde, habe ich auf ihn die gleiche Methode angewandt. Weil zeitlich zuerst eine große Anzahl von Kondensationen auch mit anderen Estern nach diesem Verfahren angesetzt wurden, so möge es an dieser Stelle ausführlich mitgeteilt werden. Die Ausbeuten waren befriedigend. Sie bewegten sich je nach den zur Reaktion gebrachten Estern zwischen 10 und 17% der Theorie. Das Reaktionsschema — mit der Enolform des Esters — ist folgendes:



[1] Ber. 49, 768 (1916)

In eine kleine Porzellan-Kasserole — zweckmäßig von 150—200 ccm Inhalt — werden 25—30 g Phosphorpentoxyd eingewogen[1]; unter guter Eiskühlung läßt man unter beständigem Umrühren tropfenweise eine Mischung von 5 g Äthylacetessigester und 5 g Thiophenol hinzufließen. Die Mischung muß nach beendetem Zulaufen pulvertrocken bleiben; nötigenfalls gibt man noch etwas Phosphorpentoxyd zu. Darauf stellt man die Kasserole auf ein Sandbad und erhitzt während 1½ Stunden. Die Temperatur, welche durch ein in das Reaktionsgemisch gestelltes Thermometer gemessen wird, muß mindestens 110° betragen. Durch ein Erhöhen bis auf 125° wird die Reaktion beschleunigt, doch soll die Temperatur 130° nicht übersteigen. Es ist besonders zu Anfang des Erhitzens Obacht zu geben, daß von ca. 60° an die Temperatur nicht allzu schnell steigt; in diesem Falle muß die Kasserole wieder gekühlt werden. Es empfiehlt sich, die Flüssigkeit, die das Reaktionsgemisch im Laufe des Versuches ausscheidet, erneut mit Phosphorpentoxyd wieder aufzunehmen. Sehr wichtig für einen befriedigenden Verlauf der Kondensation ist ein häufiges Durcharbeiten der beim Erhitzen braun und zähe werdenden Masse mit einem dicken Glasstab. Bei einer durchschnittlichen Temperatur von 120° läßt sich dies trotz der zähen Konsistenz bewerkstelligen.

Um nach beendeter Reaktion das Reaktionsprodukt zu isolieren, löst man den Inhalt der Kasserole in Wasser; hierbei nimmt die Lösung eine tiefgrüne Färbung an. Die Phosphorsäure wird vorsichtig mit festem Kaliumhydroxyd bis zur schwach sauren Reaktion abgestumpft. Die erkaltete Lösung zieht man im Scheidetrichter mit Äther aus. Hierbei ist zu beachten, daß besonders der schmutzige Niederschlag, der sich beim Neutralisieren gebildet hat, gut mit Äther ausgeschüttelt wird, am besten für sich gesondert in einem Erlenmeyerkolben. Die dunkelrot gefärbte,

[1] Bei Ausführung der Kondensation mit Thiophenol ist es unbedingt erforderlich, in einem gut ziehenden Abzug zu arbeiten und die Hände durch Handschuhe zu schützen. Thiophenoldämpfe greifen Haut und Augen heftig an.

ätherische Lösung wird darauf mehrere Male mit wässeriger 5 prozentiger Kalilauge geschüttelt, bis das nicht in Reaktion getretene Thiophenol entfernt ist. Wenn die Kalilauge nicht mehr gelb abläuft, wird noch gut mit Wasser nachgewaschen, bis dieses keine alkalische Reaktion mehr zeigt. Es ist unbedingt erforderlich, durch Kalilauge eine Reinigung des Ätherauszuges vorzunehmen, wenn nicht durch zurückbleibendes, unzersetztes Ausgangsmaterial eine Kristallisation erschwert oder sogar unmöglich gemacht werden soll.

Nachdem die ätherische Lösung über Chlorcalcium getrocknet worden ist, wird der Äther abdestilliert. Es hinterbleibt ein dickflüssiges, bräunlich-rotgefärbtes Öl von sehr schlechtem Geruch. Erstarrt dieses durch längeres Stehen im Eisschrank nicht, so genügt ein Impfen, um augenblicklich das Öl zu einem Kristallbrei erstarren zu lassen. Die ganze Masse wird auf einem Tonteller abgestrichen und nach dem Trocknen zur Reinigung wiederholt in Alkohol mit Tierkohle gekocht; aus der filtrierten, alkoholischen Lösung kristallisiert das 2-Methyl-3-Äthyl-1-Thiochromon in derben Kristallen des triklinen Systems aus. Die Ausbeute beträgt bis 15% der Theorie.

Das nach dieser Methode dargestellte Produkt ist sehr schwer völlig rein zu erhalten, immer bleiben trotz wiederholten Umkristallisierens Spuren des Öles haften und lassen einen unangenehmen Geruch zurück. Zu dessen Entfernung hat sich ein Kochen in Benzol mit Kupferpulver als sehr zweckmäßig erwiesen.

Das 2-Methyl-3-Äthyl-1-Thiochromon zeigt den Schmelzpunkt 65°; es ist in sämtlichen organischen Lösungsmitteln löslich. Äther, Alkohol, Choroform, Benzol lösen es leicht, nur Petroläther löst schwach in der Siedehitze.

Analyse:

0,1328 g Substanz ergaben 0,3444 g CO_2 und 0,0772 g H_2O
0,1985 g Substanz ergaben 0,2283 g $BaSO_4$.

Für: $C_{12}H_{12}OS$: Ber.: C 70,67%, H 5,88%, S 15,72%
Gef.: C 70,72%, H 6,5. %, S 15,8 %.

Da diese angegebene Methode ihre großen Nachteile hatte, wurde eine Verbesserung angestrebt. Zunächst war die lange Reaktionsdauer sehr zeitraubend, außerdem die Ausbeute infolge des schwierigen Durcharbeitens während des Erhitzens nicht befriedigend. Vor allen Dingen aber ließ die Reinheit des Endproduktes viel zu wünschen übrig. Im Laufe der zahlreichen Versuche, durch Abänderung der Reaktionsbedingungen die Methode auch für alle anderen Fälle zu verbessern, wurde bei der Kondensation des Acetessigesters mit Thiophenol zuerst eine Arbeitsweise eingeführt, die vollauf befriedigte. Die näheren Einzelheiten über den Verlauf und ihre Anwendung sollen bei der Kondensation mit Acetessigester genau dargelegt werden. An dieser Stelle seien nur die Resultate für den vorliegenden Fall angegeben.

Die Kondensation mit Thiophenol und Äthylacetessigester nach der zweiten, neuen Methode ergab neben schnellerem Arbeiten vor allen Dingen eine Ausbeute von 20—23% und ein bedeutend reineres Endprodukt. Letzteres rührt daher, daß nach dem Auflösen der Kondensationsmasse in Wasser das zu isolierende Produkt als Öl ungelöst bleibt und sich auch beim Neutralisieren nicht als schwer zu extrahierender Niederschlag zu Boden setzt. Nur ist zu beachten, daß man vor dem Ausäthern nicht zu stark abkühlt, damit das Öl nicht fest wird.

Nachdem in der bekannten Weise der Ätherauszug gereinigt und aufgearbeitet worden ist, hinterbleiben auf dem Tonteller hellgelbe Kristalle, die nur einmal aus siedendem Alkohol unter Zusatz von Tierkohle umkristallisiert werden müssen.

Während die mit Äthylacetessigester dargestellten ungeschwefelten Vertreter der Chromonklasse schwieriger zu erhalten und infolge geringerer Kristallisationsfähigkeit schwerer zu isolieren waren[1], brachte der Eintritt des Schwefelatoms in die 1-Stellung bedeutend günstigere Bedingungen. Bei vorsichtigem Arbeiten gelingt es, große

[1] Simonis, Die Chromone, S. 67.

und reine Kristalle zu erhalten. Das Thiochromon kristallisiert in langgestreckten, derben, rhombischen Prismen von 1 cm Länge und 0,2 cm Dicke. Es gelang sogar, aus konzentrierter alkoholischer Lösung einen schön ausgebildeten Kristall zu erhalten, der an Größe sämtliche bisher dargestellten Chromonkristalle weit übertrifft. Er wog 1,75 g.

Darstellung von 2-Methyl-3-Äthyl-1-Thiochromon-Chlorhydrat.

$$(C_{12}H_{12}OS)_2 \cdot HCl + 2\,H_2O$$

$$\left| C_6H_4 \begin{matrix} CO-C-C_2H_5 \\ \diagup \quad \| \quad \diagdown \\ S-\!-C-CH_3 \end{matrix} \right|_2 \cdot HCl + 2\,H_2O.$$

Wie bereits in der Einleitung erwähnt, besitzen die Benzo-γ-pyrone die Fähigkeit, von Mineralsäuren, beispielsweise von Salzsäure, unter Salzbildung aufgenommen zu werden. Auf Seite 19ff. sind die Konstitutionsmöglichkeiten gleichartiger Verbindungen angegeben.

2-Methyl-3-Äthyl-1-Thiochromon wurde in 25—30% Salzsäure unter Erhitzen gelöst. Nach dem Erkalten scheiden sich feine, weiße Nädelchen aus, die das Chlorhydrat darstellen. Die Kristalle werden abgenutscht, mit wenig, möglichst kalter Salzsäure gewaschen und sofort auf Ton gestrichen. Während sich nämlich die Kristalle in der salzsauren Lösung unbegrenzt lange halten, zersetzen sie sich an der Luft sehr schnell und zerfallen in ihre Komponenten. Um den Fortschritt der Salzsäure-Abspaltung verfolgen, oder den Endpunkt feststellen zu können, braucht man das Chlorhydrat nur auf blaues Lackmuspapier zu legen, welches durch mehr oder weniger intensive Rotfärbung die freie Salzsäure erkennen läßt.

Gefördert wird die Zersetzung dieses labilen Additionsproduktes durch Wärme und Feuchtigkeit. Die quantitative Abspaltung der Salzsäure durch Wasser kann man zu ihrer einfachen und genauen Bestimmung benutzen. Der leichten Zersetzlichkeit wegen ist schnelles Arbeiten erforderlich.

Da für alle salzsauren Salze in der vorliegenden Arbeit die gleiche Methode für die Salzsäure-Bestimmung angewandt wurde, sei sie hier ausführlicher wiedergegeben:

Nach Abnutschen, Auswaschen und schnellem Trocknen auf Ton werden die Kristalle in einem bedeckten, vorher genau tarierten Uhrglas zur Wägung gebracht. Dann gibt man Uhrglas und Substanz in ein genügend großes, mit Wasser gefülltes Becherglas, zerdrückt sich zusammenballende Kristallmassen mit einem Glasstab und rührt gut um. Unter Zusatz von Methylorange titriert man sodann mit $^1/_{10}$ n-Sodalösung. Wie bereits in der Einleitung bemerkt, stimmen die Werte der ausgeführten Analysen für obengenannte Formel.

Analyse:

0,2123 g Substanz erforderten 4,2 cm $^1/_{10}$ n-Sodalösung zur Neutralisation.

Für: $(C_{12}H_{12}OS)_2 \cdot HCl + 2\,H_2O$: Ber.: 7,59% HCl
Gef.: 7,21% HCl.

Der Schmelzpunkt liegt bei 50—53°. Löst man den erstarrten, gelben Schmelzfluß unter Erhitzen in Wasser, so kristallisiert aus der milchigen Lösung reines 2-Methyl-3-Äthyl-1-Thiochromon vom Schmelzpunkte 65° aus.

Ebenso hinterbleibt beim Liegenlassen an der Luft oder nach Suspension in Wasser zur Titration das reine Ausgangsprodukt in weißen Kristallen. Es ist so eine Möglichkeit gegeben, über die Bildung des Chlorhydrats hinaus 2-Methyl-3-Äthyl-1-Thiochromon in der reinsten Form darzustellen.

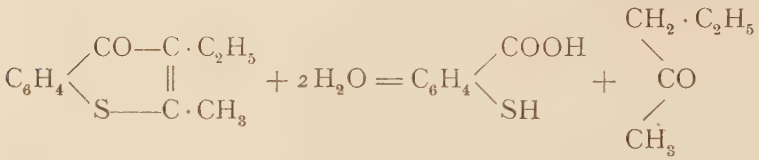
Hydrolytische Spaltung von 2-Methyl-3-Äthyl-1-Thiochromon.

Petschek und Simonis[1] hatten bereits durch Natriumalkoholat einen Zerfall ihres Dimethylchromons in o-Oxypropiophenon und Essigsäure erzielt; das Phenon lieferte dann durch weitere Zersetzung Salicylsäure. Eine bedeutende Vereinfachung wurde dann von Simonis und

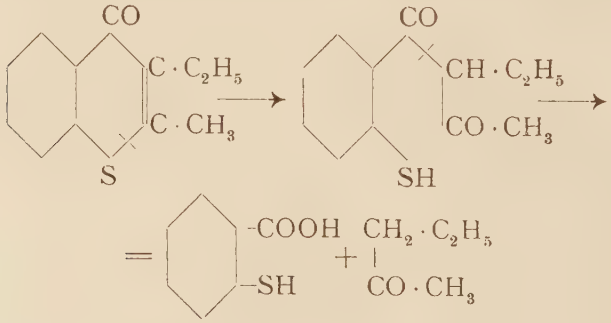
[1] Diss., Berlin (Univ.) 1912.

Lehmann[1] eingeführt. Sie haben zuerst das Dimethylchromon durch siedende, verdünnte Natronlauge direkt zu Salicylsäure und Äthylmethylketon hydrolisiert. Ebenso gelang es Elias[2], den Konstitutionsbeweis für das von ihm zuerst dargestellte Dimethyl-1-Thiochromon durch Spaltung zu erbringen, indem er die gleiche Methode anwandte. Es war vorauszusehen, daß auch die weiteren alkylierten 1-Thiochromone bei der Spaltung dasselbe Ergebnis zeigen würden. Das 2-Methyl-3-Äthyl-1-Thiochromon wurde der Reaktion unterzogen, und das Endprodukt — die Thiosalicylsäure — bestätigte die Chromon-Konstitution.

Die Reaktion vollzieht sich nach dem Schema:



Eigentlich verläuft die Spaltung zunächst so, daß die untere Bindung am Schwefelatom als die labilste zuerst gelöst wird, und daß dann durch das verdünnte Alkali eine Ketonspaltung des Diketons erfolgt, was in folgendem veranschaulicht wird:



Ausführung der Spaltung.

1 g 2-Methyl-3-Äthyl-1-Thiochromon wurde zunächst nach der Vorschrift von Lehmann mit 50 ccm einer 4%igen Natronlauge einige Stunden am Rückflußkühler gekocht. Da

[1] Ber. **47**, 692 (1914).
[2] Ber. **49**, 775 (1916).

ein Lösen des ölig gewordenen Thiochromons auch nach 3stündigem Kochen nur sehr langsam vor sich ging, wurde ein zweiter Versuch mit stärkerer Natronlauge angesetzt. 1 g Substanz wurde mit 100 ccm 10%iger Natronlauge 4 Stunden am Rückflußkühler in lebhaftem Kochen gehalten; wenn auch jetzt noch keine völlige Lösung erzielt war, so wurde der Versuch unterbrochen.

Das nicht zersetzte, als ölige Flüssigkeit im Kolben befindliche Thiochromon erstarrte beim Erkalten und ergab nach dem Umkristallisieren aus Alkohol das reine Ausgangsmaterial vom scharfen Schmelzpunkt 65°. Immerhin gelang es, unter den gewählten Bedingungen 60% des Thiokörpers zu spalten; bei entsprechend längerem Kochen würde sich also ohne weiteres eine völlige Umsetzung erzielen lassen.

Der Kolbeninhalt wurde mit der gleichen Menge Wasser verdünnt, um ein Durchreißen des Filters zu vermeiden, und dann filtriert. Im Filtrat war durch Nitroprussidnatrium kein Schwefel nachzuweisen. Dann wurde angesäuert, es entstand sofort eine milchige Trübung, die sich nach 12stündigem Stehen als feiner, gelblich-brauner Niederschlag zu Boden setzte. Nach dem Abfiltrieren bildete er eine amorphe Masse, die durch die Analyse als Thiosalicylsäure erkannt wurde. Beim Eindampfen des Filtrates schied sich noch ein weiterer Niederschlag ab, der später auf dem Filter feine Kristalle bildete; diese Kristalle zeigten ebenfalls eine gelblich-weiße Farbe. Der Schmelzpunkt beider lag bei 279—281°.

Analyse:

0,1062 g Substanz ergaben 0,2113 g CO_2 und 0,0395 H_2O
0,0944 g Substanz ergaben 0,1438 g $BaSO_4$.

Für $C_7H_6O_2S$: Ber.: C 54,54%, H 3,89%, S 20,77%
Gef.: C 54,26%, H 4,16%, S 20,92%.

Entgegen den Befunden von Simonis und Elias, denen bei der Spaltung des Dimethyl-1-Thiochromons die Isolierung einer bei 164° schmelzenden, in weißen Blättchen kristallisierenden Thiosalicylsäure gelang, war das Ergebnis im vorliegenden Falle ein anderes. Es wurde die

bekannte gelbe Modifikation[1] erhalten, zum Teil in mikroskopisch kleinen Kristallen; auch weitere Spaltungen ergaben immer ein gleiches Endprodukt.

Darstellung von 2-Methyl-3-Äthyl-1-Thiochromon-Quecksilberchlorid.

$(C_{12}H_{12}OS) \cdot HgCl_2 + C_2H_5OH$.

Um die Fähigkeit der Chromone, auch mit Metallsalzen additionelle Verbindungen einzugehen, an einem Beispiel aus der Reihe der Thiophenol-Kondensationsprodukte zu zeigen, wurde ein Quecksilberchlorid-Doppelsalz dargestellt.

2-Methyl-3-Äthyl-1-Thiochromon und Quecksilberchlorid wurden in genauen molekularen Mengen in absolutem Alkohol gelöst und in der Wärme zusammengegeben. Aus der vereinigten Lösung schieden sich nach längerem Stehen weiße Blättchen vom Schmelzpunkt 153° aus. Durch die Analyse erwies sich das Produkt der obigen Formel entsprechend, die Gewichtsabnahme in der Wärme ließ auf Kristallalkohol schließen. Bemerkenswert ist, daß Simonis und Elias[2] beim Dimethyl-1-Thiochromon-Quecksilberchlorid-Doppelsalz keinen Kristallalkohol fanden; es scheint, daß dies lediglich zunächst von der Menge des Alkohols abhängig ist, in dem die beiden Komponenten gelöst wurden, und vielleicht auch von der Zeit, die das Doppelsalz je nach der Konzentration zum Auskristallisieren benötigt.

Analyse:

0,0881 g Substanz ergaben 0,0495 g AgCl

0,1433 g Substanz verloren beim Trocknen bei 100° 0,0125 g an Gewicht.

Für $C_{12}H_{12}OSHgCl_2 + C_2H_5OH$:

Ber.: Cl 13,59%, C_2H_6O 8,81%

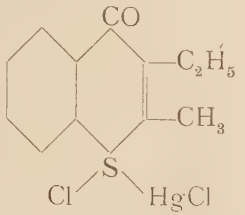
Gef.: Cl 13,88%, C_2H_6O 8,72%.

Über die Konstitution dieser Art von Verbindungen seien anschließend an die in der Einleitung erwähnte Additionsmöglichkeit der Mineralsäuren noch einige Angaben gemacht.

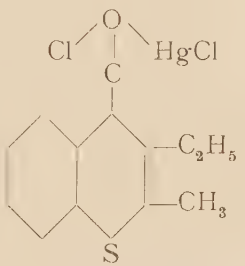
[1] Handb., Beilstein II, 900.

[2] Ber. 49, 776 (1916).

Auch für die Anlagerung der Metallsalze an die Thiokörper möchte ich ganz allgemein einer von Simonis gegebenen Erklärung zustimmen. Demnach wäre die Konstitution für die vorliegende Quecksilber-Additionsverbindung folgende:

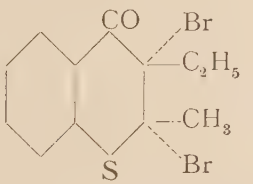


Besonders scheint mir diese in ihrem Aufbau sehr einfache Formulierung für die Doppelsalze der 1-Thiochromone erklärlich, da der Schwefel überhaupt ein weit größeres Bestreben zeigt, in vierwertiger Form aufzutreten als der Sauerstoff. Aus diesem Grunde dürfte folgende Formel:



die also von einem vierwertigen Sauerstoff ausgeht, und in der sich das Quecksilberchlorid an das Karbonylsauerstoffatom anlagert, vor der ersteren zurücktreten müssen.

Darstellung von 2-Methyl-3-Äthyl-1-Thiochromon-Dibromid.



Als Beweis einer Doppelbindung im Chromon-Molekül haben Simonis und Mitarbeiter Dibrom-Additionsprodukte

dargestellt. Ohne Ausnahme hat sich allerdings gezeigt, daß die bromierten Produkte wenig haltbar sind und sehr schnell wieder Brom abspalten.

Von den Thiochromonen haben zuerst Simonis und Elias[1] das Dimethyl-1-Thiochromon der Reaktion unterzogen und auch für die Reihe der Thiokörper so den Beweis der Doppelbindung erbracht. Zur Vervollständigung wurden auch zwei von mir dargestellte Thiochromone in diese Versuche einbezogen, zunächst das 2-Methyl-3-Äthyl-1-Thiochromon. Da sich das von Elias angegebene Verfahren als geeignet erwies, wurde in folgender Weise gearbeitet:

2-Methyl-3-Äthyl-1-Thiochromon wird infolge seiner Schwerlöslichkeit durch längeres Kochen in einem Rundkölbchen am Rückflußkühler in Petroläther gelöst und die noch warme Lösung in eine Kristallisierschale gebracht. Auf Zugabe einer mit Eis stark gekühlten Lösung von Brom in Petroläther bildet sich sofort ein roter, amorpher Niederschlag, der sich an den Wandungen der Schale ansetzt. Zweckmäßig kühlt man nach dem Zugeben der Bromlösung sofort mit Eis. Der entstandene Niederschlag stellt das 2-Methyl-3-Äthyl-1-Thiochromon-Dibromid obiger Formel dar, in dem sich unter Spaltung der Doppelbindung zwei Atome Brom im Pyronring anlagern.

Der von der Glaswandung nach einigem Stehen in der Kälte abgekratzte Niederschlag wird abgenutscht und auf Ton gestrichen. Die so getrocknete Brom-Additionsverbindung ist ein labiler Körper, dessen schön rote Farbe beim Liegen an der Luft schnell unter Abgabe des gesamten Brom in gelb übergeht: es bildet sich das Ausgangsprodukt zurück. Gefördert wird diese Zersetzung durch Feuchtigkeit; bei Zugabe von warmem Wasser erfolgt sie augenblicklich, und es bleibt 2-Methyl-3-Äthyl-1-Thiochromon vom Schmelzpunkt 65° zurück. Immerhin ist es bei schnellem Arbeiten möglich, von der Substanz wenigstens eine Brom-Bestimmung zu machen; genaue Werte können natürlich infolge der großen Labilität nicht erwartet werden.

[1] Ber. 49, 773 (1916).

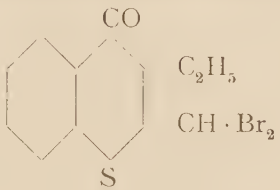
Analyse:

I. 0,2295 g Substanz ergaben 0,2324 g AgBr
II. 0,2418 g Substanz ergaben 0,2447 g AgBr.

Für $C_{12}H_{12}OSBr_2$: Ber.: Br 43,9%
Gef.: I. Br 43,1%
II. Br 43,06%.

Der Schmelzpunkt wurde bei 98° gefunden; mit zunehmender Zersetzung sinkt der Schmelzpunkt immer tiefer. Die Lösung in organischen Solventien wie Alkohol, Chloroform, Benzol zeigt immer eine gelb-braune Farbe. Äther löst selbst in der Siedehitze nur schwer.

Darstellung von Dibrom-2-Methyl-3-Äthyl-1-Thiochromon.



Wie bereits erwähnt, waren von den Chromonen hauptsächlich nur Brom-Additionsprodukte dargestellt worden; erst Simonis und Herovici[1] nahmen eine Substitution der Kern-Wasserstoffe durch die Halogene in Angriff. Sie fanden, daß eine Substitution nur in der Wärme durchzuführen ist, weil in allen andern Fällen die bereits bekannten labilen Körper entstehen.

Weil noch kein Brom-Substitutionsprodukt eines Thiochromons dargestellt worden war, wurde in vorliegender Arbeit erstmalig der Versuch aufgenommen.

1 g 2-Methyl-3-Äthyl-1-Thiochromon wird in 10—15 ccm heißem Benzol gelöst und der Lösung die berechnete Menge Brom zugegeben. Zweckmäßig setzt man 6 ccm einer Brom-Benzollösung zu, die auf 9 ccm Benzol 1 ccm = 3 g Brom enthält. Ein beim Zugießen der Bromlösung entstehender Niederschlag löst sich in der Hitze wieder.

[1] Ber. 50, 649 (1917).

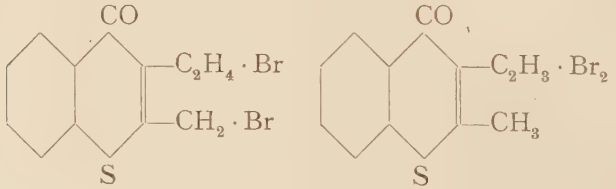
Während 4—5 Stunden wird am Rückflußkühler ununterbrochen gekocht, bis die Bromwasserstoff-Entwicklung nachgelassen hat. Dann wird die heiße Lösung filtriert und stark eingedampft. Nach Stehen in der Kälte scheiden sich dunkel gefärbte Kristalle aus, die zunächst durch Kochen mit Kohle in alkoholischer Lösung gereinigt werden. Aus dem Filtrat sondern sich langsam beim Erkalten lange, weiße Nadeln ab, die bei 165° schmelzen. Die Analyse bringt den Nachweis, daß ein beständiges Dibrom-Substitutionsprodukt vorliegt.

Analyse:

I. 0,126 g Substanz ergeben 0,1263 g AgBr
II. 0,2381 g Substanz ergeben 0,2384 g AgBr.

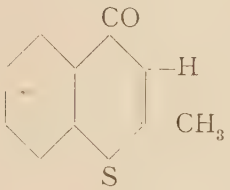
Für $C_{12}H_{10}OSBr_2$: Ber.: Br 42,97%
Gef.: I. Br 42,66%
II. Br 42,61%.

Neben der bereits gegebenen Formel wären noch zwei weitere denkbar, da sich naturgemäß nicht feststellen läßt, welche Wasserstoffatome im Pyronkern durch Brom ersetzt worden sind.



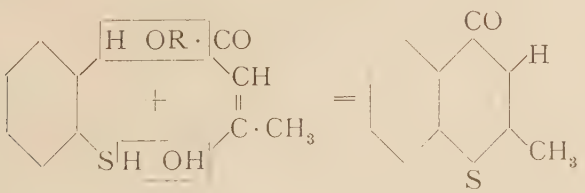
Außer diesem Körper bildet sich zumeist noch etwas Monobrom-2-Methyl-3-Äthyl-1-Thiochromon. Sind die abgeschiedenen Kristalle nicht einheitlicher Natur, was durch das Mikroskop festzustellen ist, so haben wir es mit einem Gemisch des Mono- und Dibrom-Körpers zu tun; infolge der Schwerlöslichkeit in Äther läßt sich das Dibromprodukt einfach von dem leichter sich lösenden Monobromkörper trennen. Das aus dem Äther auskristallisierende Monobrom-2-Methyl-3-Äthyl-1-Thiochromon bildet kleine, weiße Prismen und schmilzt bei 130—131°.

Kondensation von Thiophenol und Acetessigester zu 2-Methyl-1-Thiochromon.



Als die Paarung des Thiophenols mit den beiden, alkylierten Estern zu den erwarteten Produkten geführt hatte, wurde auch der Acet-Essigester $CH_3CO \cdot CH_2 \cdot COOR$ selbst zur Reaktion herangezogen. Nachdem zahlreiche Versuche, ihn mit Phenol und dessen Abkömmlingen zu kondensieren, fehlgeschlagen waren, gelang es Schaetzlein — wie bereits kurz in der Einleitung erwähnt — zuerst, mit Acetessigester günstige Resultate zu erzielen.

Auch im vorliegenden Falle waren besondere Schwierigkeiten in der Ausführung der Reaktion nicht zu überwinden. Es scheint überhaupt, daß Thiochromone infolge ihrer großen Kristallisationsfähigkeit bei sorgsamer Ausführung der Kondensationen nicht allzuschwer in Bildung treten. 2-Methyl-1-Thiochromon baut sich nach folgendem Schema auf:



Es wurden zunächst nach der vorhin angegebenen Methode 6 g Thiophenol und 6 g Acetessigester mit Phosphorpentoxyd kondensiert. Das nach dem Abdampfen des Äthers zurückbleibende Öl erstarrt bereits unter Wasserkühlung zu einem festen Kristallbrei. Die auf dem Tonteller zurückbleibenden Kristalle müssen einer gründlichen Reinigung unterzogen werden, da sie viel unangenehm

riechendes Öl umschließen. Daß bei diesem wiederholten Umkristallisieren die Ausbeute des Reinproduktes leidet, ist wohl selbstverständlich; mehr als 10% der Theorie konnten bei noch so vorsichtigem Arbeiten nicht erzielt werden.

Das 2-Methyl-1-Thiochromon kristallisiert, selbst nach längerem Kochen mit Kohle in alkoholischer Lösung, nur in gelben Blättchen vom Schmelzpunkt 103°. Auch aus Petroläther ist es nur in derselben gelben Farbe kristallin zu erhalten. Um es rein weiß zu gewinnen, kocht man es nach einmaligem Umkristallisieren aus Alkohol mit viel Wasser. Unter Übergang in eine ölige Flüssigkeit löst es sich schwer in der Siedehitze. Nach Abfiltrieren kristallisiert es aus der milchig sich trübenden Lösung in kleinen, weißen Blättchen aus. Schmelzpunkt 104°. Auch durch Sublimation läßt sich das Produkt reinigen, da es sich unzersetzt verflüchtigt.

Organische Lösungsmittel, wie Alkohol, Chloroform, Benzol und Aceton nehmen es leicht auf; Äther nur in der Wärme, und Petroläther löst selbst nach längerem Kochen wenig.

Analyse:

0,1808 g Substanz ergaben 0,4509 g CO_2 und 0,0768 g H_2O
0,1251 g Substanz ergaben 0,1665 g $BaSO_4$.

Für $C_{10}H_8OS$: Ber.: C 68,16% H 4,55% S 18,22%
Gef.: C 68,03% H 4,76% S 18,28%.

Nachdem nach der von Elias angegebenen Methode so eine Reihe von Kondensationen mit den verschiedenen Estern ausgeführt waren, machten sich für die Darstellung des Ausgangsmaterials zum Studium der Derivate Nachteile bemerkbar. Besonders fielen diese bei der später zu beschreibenden Kondensation mit Benzoylessigester ins Gewicht, so daß sich eine Abänderung des Verfahrens als notwendig erwies.

Vor allen Dingen galt es die Länge der Reaktionsdauer abzukürzen und schon dadurch die Ausbeute zu erhöhen;

denn die langdauernde Erhitzung förderte nur die Zersetzung der Reaktionskomponenten. Außerdem mußte das zähe Kondensationsgemisch in eine Form gebracht werden, die ein leichteres Durcharbeiten während des Erhitzens gestattete. Sicherlich mußte hierdurch eine bessere Ausnutzung des Materials zu erzielen sein.

Lehmann[1] hatte bereits seinen Kondensationen zwischen Hydrochinon und Methylacetessigester absoluten Alkohol zugesetzt, um eine bessere Lösung des ersteren Produktes zu erzielen; er erreichte auch dadurch eine höhere Ausbeute. Es konnte in vorliegender Arbeit seine Vermutung dahin ergänzt werden, daß die Anwesenheit von wenig Alkohol auch günstig auf die Thiochromonbildung wirkt. Diese Wirkung des Alkohols ist wohl nur mechanischer Art: Das Phosphorpentoxyd, welches sich während der eigentlichen Kondensation zu Klumpen zusammenballt und dadurch ein genügendes Durcharbeiten verhindert, wird durch den Alkohol aufgelockert. So wird das ganze Gemisch der eigentlichen Reaktion zugänglicher. Dementsprechend muß die Ausbeute steigen und die Dauer der gegenseitigen Einwirkung abgekürzt werden. Diese Annahme wurde durch die Praxis vollauf bestätigt. — Außerdem erwies sich noch eine Änderung in der Ausführung der Kondensation als zweckmäßig: Anstatt die Mischung Thiophenol + Ester dem Phosphorpentoxyd zutropfen zu lassen, wurde umgekehrt verfahren und dem durch Eis stark gekühlten Gemisch Phosphorpentoxyd langsam zugegeben.

Da im Verlaufe der weiteren Arbeit sämtliche Kondensationen ausschließlich nach dieser genau durchgearbeiteten Methode ausgeführt wurden, sei sie hier speziell für den vorliegenden Fall ausführlich wiedergegeben.

5 g Thiophenol werden unter Zusatz von 1 ccm absolutem Alkohol mit 5 g Acetessigester gemischt. Die Mischung wird am einfachsten in einer genügend großen Porzellan-Kasserole in eine Eismischung gestellt. Langsam, unter stetem Umrühren gibt man nach und nach 25—30 g

[1] Diss., Berlin (Univ.) 1914.

Phosphorpentoxyd zu, wobei die Temperatur nicht so hoch steigen darf, daß die ganze Masse sich braun färbt. Nötigenfalls muß die Kühlung verstärkt werden. Wenn das gelbrote Gemisch pulvertrocken geworden ist, setzt man die Kasserole auf ein Sandbad und erhitzt. Zuerst soll die Temperatur langsam, vielleicht innerhalb 10 Minuten auf 100° steigen, die gelb-rote Farbe wird immer dunkler, um später ganz in braun überzugehen. Stetig ist die Mischung durchzuarbeiten, damit das Phosphorpentoxyd nicht am Boden anbackt und infolge Überhitzung schwarz wird. Wenn die Temperatur ca. 5 Minuten bei 110° war, geht man höher auf 120—130°. Jetzt beginnt erst die eigentliche Reaktion, die sich durch Aufblähen der Masse zu erkennen gibt. Nachdem von jetzt ab mit kleinen Pausen gut durchgearbeitet wird, wobei die Temperatur 150° nicht übersteigen soll, ist nach ca. $^1/_4$ Stunde die Einwirkung als genügend anzusehen. Dies bestätigt auch das trotz Steigens der Temperatur ruhige Verhalten der wieder zäh gewordenen Reaktionsmasse.

Nach kurzem Abkühlen wird wie üblich in Wasser gelöst, und das gesuchte Endprodukt scheidet sich als dunkles Öl ab. Nach dem Neutralisieren erfolgt die Ausschüttelung mit Äther und die weitere Verarbeitung dieses Auszuges nach der alten Methode. Vor dem Ausäthern darf nicht zu stark abgekühlt werden, damit das Öl nicht zu einer schwer zu extrahierenden, zähen Masse erstarrt.

Die auf dem Tonteller zurückbleibenden Kristalle zeigen eine helle Farbe und sind ohne die schwer zu entfernenden, öligen Nebenprodukte. Durch Umkristallisieren aus Wasser ist der Thiokörper ganz rein in weißen Blättchen (Schmelzpunkt 104°) zu erhalten. Aus Alkohol kristallisiert er in strahlenförmigen, zu Büscheln vereinigten, langen Blättchen, je nach Konzentration der Lösung. Die Ausbeute beträgt 20—24% der Theorie.

Bei diesem Körper konnte Dimorphismus beobachtet werden. Beim Umkristallisieren aus einer konzentrierten, absolut alkoholischen Lösung schieden sich infolge plötzlicher Eiskühlung am Boden des Gefäßes feine, weiße Nadeln ab,

während oben auf der Flüssigkeit die bekannten Blättchen schwammen; nach wenigen Sekunden erstarrte alles zu einem dicken Kristallbrei.

Im Anschluß an diese Kondensation seien noch einmal kurz die Vorzüge des neuen Verfahrens gegenüber dem alten dargelegt: Bedeutend kürzere Dauer der Kondensation, besseres Durcharbeiten der Reaktionsmasse und hieraus folgende höhere Ausbeute. Ferner findet man das gesuchte Endprodukt nicht als schmutzigen Niederschlag, sondern als leicht mit Äther ausschüttelbares Öl. Nicht zuletzt aber sei noch auf die reinere Beschaffenheit der erhaltenen Thiochromone hingewiesen.

Bemerkenswert ist noch, daß das 2-Methyl-1-Thiochromon in konzentrierter Schwefelsäure gelöst Fluoreszenz in blau-violetter Farbe zeigt. Es ist dies neben dem analogen 2,6-Dimethyl-1-Thiochromon das einzige geschwefelte Chromon dieser Arbeit, bei dem die Fluoreszenz-Erscheinung festgestellt werden konnte.

Im folgenden seien einige zusammenstellende Angaben über die interessante Erscheinung der

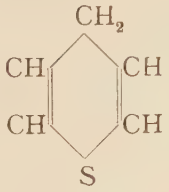
Fluoreszenz

von Thiochromonen in konzentrierter Schwefelsäure gemacht. Leider ist es nicht möglich eine systematische Übersicht zu geben und daraus vielleicht eine Gesetzmäßigkeit herzuleiten. Es fehlen nämlich in der Literatur zumeist genauere Angaben über die Fluoreszenz der einzelnen Chromone. Aber immerhin soll aus dem mir zur Verfügung stehenden Material das Wichtigste mitgeteilt werden.

Richard Meyer[1] hatte bei seiner Untersuchung festgestellt, daß neben der Anwesenheit des eigentlichen Fluoresphors gewisse andere Molekulargruppen vorhanden sein müssen, wenn ein organischer Körper fluoreszieren soll. Über diese wird für die Thiochromone im Nachstehenden näherer Aufschluß gebracht werden.

[1] Zeitschrift für phys. Chemie **24**, 468 (1897).

Schönberg[1] wies zuerst darauf hin, daß auch der Penthiophenring



als Fluoresphor aufzufassen sei — wenn auch nur mit Einschränkung, da nicht alle Körper, die diesen Ring besitzen, fluoreszieren. Auch wenn das Schwefelatom innerhalb des Ringes seine Stellung wechselt (z. B. 4-Thiochromon), bleibt die Eigenart des Ringes als Fluoresphor bestehen.

Von den von mir dargestellten 1-Thiochromonen dieser Arbeit fluoreszieren, wie eben erwähnt, nur zwei:

Das 2-Methyl-1-Thiochromon und im Gegensatz zu Schönbergs Befund auch das

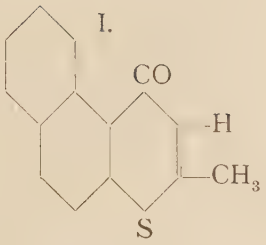
2,6-Dimethyl-1-Thiochromon, dies letztere allerdings nur schwach.

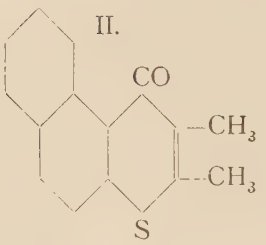
Aus dem Verhalten dieser einfachen 1-Thiokörper darf demnach zunächst mit Sicherheit geschlossen werden, daß die besetzte 3-Stellung bei den 1-Thiochromonen mit einem System von zwei Sechsringen eine Fluoreszenz ausschließt.

Des weiteren zeigt sich, daß eine Methylgruppe das Fluoreszieren begünstigt; kommt noch eine zweite gleiche Gruppe hinzu, so wird die Fluoreszenzerscheinung verringert, während der Eintritt einer dritten Methylgruppe diese gänzlich aufhebt. (Das 2,3,6-Trimethyl-1-Thiochromon fluoresziert nicht.)

Diese Mutmaßung bestätigt auch die Tatsache, daß das 2-Methyl-1-Thio-β-Naphtochromon (I.) viel stärker fluoresziert als das 2,3-Dimethyl-1-Thio-β-Naphtochromon (II.).

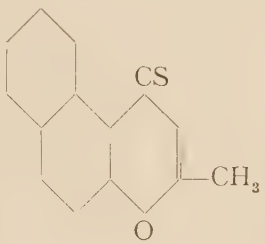
[1] Diss., Berlin (Univ.) 1919.



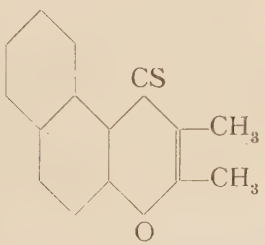


Eine weitere Stütze findet diese Annahme dann noch in dem Verhalten einiger von Jörß[1] erstmalig dargestellten 1- und 4-Thio-β-Naphtochromone.

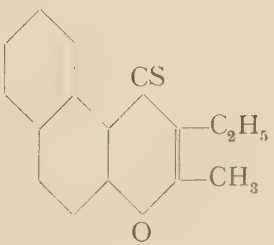
Stark fluoresziert das 2-Methyl-4-Thio-β-Naphtochromon:



schwächer das 2,3-Dimethyl-4-Thio-β-Naphtochromon:

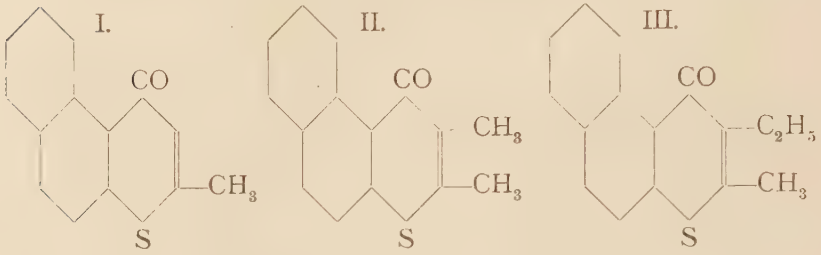


und nur sehr schwach, das 2-Methyl-3-Äthyl-4-Thio-β-Naphtochromon:



[1] Diss., Berlin (Univ.) 1920.

Die gleichen Verhältnisse liegen bei den analogen Verbindungen der 1-Thio-Reihe vor. Es fluoresziert das 2-Methyl-1-Thio-β-Naphtochromon (I) stark, weniger das 2,3-Dimethyl-1-Thio-β-Naphtochromon (II) und nur sehr schwach das 2-Methyl-3-Äthyl-1-Thio-β-Naphtochromon (III).



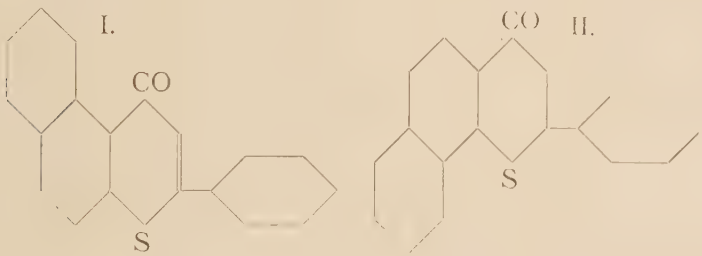
Eine kleine Abänderung gegenüber dem eben über die Methylgruppen Gesagten bedingt hier die Äthylgruppe. Eine zweite Methylgruppe verringerte auch in dem vorliegenden Falle die Fluoreszenz, während die Kombination einer Methyl- und Äthylgruppe (in 2, 3-Stellung) diese noch mehr zurücktreten läßt; ob durch eine dritte Alkylgruppe die Fluoreszenz ebenfalls wie vorhin gänzlich aufgehoben wird, muß eine Untersuchung des entsprechenden, bisher noch nicht dargestellten Körpers ergeben. — Daß hier allerdings die besetzte 3-Stellung, im Gegensatz zu den einfachen 1-Thiochromonen, eine Fluoreszenz nicht ausgeschlossen hat, hängt sicherlich damit zusammen, daß durch den Eintritt eines dritten Benzol-Ringes in das Molekül (Naphto-Körper) auch für die Fluoreszenz andere Bedingungen geschaffen werden.

Lagert sich der dritte Ring an die 2- oder 3-Stellung in Form einer C_6H_5-Gruppe an — wie beim 1-Thioflavon und 1-Thio-Isoflavon — so wird die Erscheinung der Fluoreszenz gänzlich aufgehoben. Schon Simonis[1] stellte als allgemein gültigen Unterschied zwischen Thioflavonen und Flavonen fest, daß die gelben Lösungen der Thioflavone im Gegensatz zu denen der Flavone nicht fluoreszieren. — Selbst

[1] Simonis, Die Chromone, S. 124.

eine noch hinzutretende Methyl-Gruppe vermag in dieser Hinsicht keine Änderung hervorzurufen (6-Methyl-1-Thioflavon fluoresziert nicht).

Durch den Eintritt eines vierten Ringes in das Thioskelett werden Thionaphtoflavone gebildet; diese kommen in ihrem Verhalten den ungeschwefelten Flavonen näher, denn wie Schönberg[1] feststellen konnte, fluoreszieren die von ihm dargestellten Thionaphtoflavone. Aber auch in diesem Falle ist die Stellung des vierten Ringes im Molekül nicht ohne Bedeutung für die Fluoreszenz. Während das 1-Thio-β-Naphtoflavon (I) ziemlich stark fluoresziert, zeigt das 1-Thio-α-Naphtoflavon (II) ein geringeres Fluoreszenzvermögen



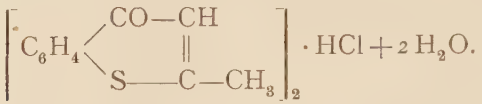
Inwiefern eingeführte Alkylgruppen diese Erscheinung hindern oder fördern, ist noch nicht zu sagen, denn Verbindungen dieser Art sind bisher nicht dargestellt.

Über die Farbe der Fluoreszenzerscheinungen, die ins Blaue, Gelbe oder Grüne hinüberspielen können, lassen sich überhaupt keine bestimmten Normen aufstellen. Ob lediglich die verschiedenen Atom- und Molekulargruppen hierauf Einfluß haben, oder ob noch andere Nebenumstände maßgebend sind, bedarf erst spezieller Untersuchungen. Sicherlich spielt aber auch die Reinheit der einzelnen Körper eine Rolle; denn vor allen Dingen kristallisieren die 1-Thiochromone aus zähen, dunkelgefärbten Reaktionsprodukten, und die den nicht genügend gereinigten Kristallen noch anhaftenden öligen Verunreinigungen könnten ebenfalls in der Schwefelsäure Färbungen hervorrufen.

[1] Diss., Berlin (Univ.) 1919.

Darstellung von 2-Methyl-1-Thiochromon-Chlorhydrat.

$$(C_{10}H_8OS)_2 \cdot HCl + 2\,H_2O$$



Analog dem 2-Methyl-3-Äthyl-1-Thiochromon bildet auch der vorliegende Körper mit Salzsäure ein Additionsprodukt.

Löst man 2-Methyl-1-Thiochromon unter Erwärmen in 20—25% Salzsäure, so scheiden sich je nach der gelösten Menge sofort beim Erkalten oder auch erst nach längerem Stehen in der Kälte weiße Kristallnadeln ab. Diese bilden die leicht zersetzliche, salzsaure Additionsverbindung. Da die Kristalle auch nur in salzsaurer Lösung haltbar sind, werden sie genau nach dem bereits angegebenen Verfahren (Seite 29) isoliert und möglichst schnell in Wasser suspendiert, damit ihr Gehalt an Salzsäure durch Titration festgestellt werden kann. Sämtliche durch verschiedene Titrationen gefundenen Werte stimmen für die obengenannte Formel.

Analyse:

I. 0,277 g Substanz wurden in Wasser suspendiert und verbrauchten 6,2 ccm $^1/_{10}$ n-Sodalösung.

II. 0,249 g Substanz verbrauchten 5,6 ccm $^1/_{10}$ n-Sodalösung.

Für $(C_{10}H_8OS)_2 \cdot HCl + 2\,H_2O$: Ber.: 8,58% HCl
Gef.: I. 8,16% HCl
II. 8,2% HCl.

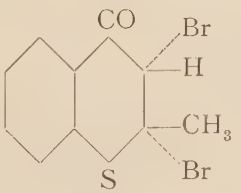
Der Schmelzpunkt des Chlorhydrates wurde bei 109° gefunden; bei dieser Temperatur schmilzt die Substanz zu einer tiefblauen Flüssigkeit. Führt man diese Schmelze vorsichtig im Reagensglase aus und gibt man zu dem erkalteten, blauen Schmelzfluß Wasser, so geht die Farbe wieder in gelb über, und nach dem Aufkochen scheidet sich unverändertes 2-Methyl-1-Thiochromon in weißen Blättchen aus.

Das 2-Methyl-1-Thiochromon-Chlorhydrat gibt an der Luft liegen gelassen die Säure wieder ab, ein Beweis dafür, daß die Säure nur in loser Form angelagert sein kann. Eine Erklärung für die wahrscheinliche Bindung der Mineralsäuren innerhalb des Chromon-Moleküls ist bereits ganz allgemein für die Chlorhydrate in der Einleitung gegeben worden (Seite 19).

Ein nur einmal aus Alkohol umkristallisiertes, besonders das nach der alten Methode dargestellte 2-Methyl-1-Thiochromon, welches noch infolge der öligen Verunreinigungen eine braune Farbe zeigt, löst sich mit grüner Farbe in konzentrierter Salzsäure und scheidet sich schnell wieder in grünlich-weißen Nadeln aus; diese geben nach dem Trocknen die Salzsäure langsamer ab. Ein reines, aus Wasser umkristallisiertes Produkt löst sich bedeutend leichter unter schwacher Gelbfärbung der Salzsäure auf und fällt zumeist erst nach längerem Stehen in der Kälte in weißen Nadeln aus. An der Luft tritt sehr schnell die Zersetzung ein.

Infolge der quantitativen Abspaltung der gesamten Salzsäure ist auch in diesem Falle die Möglichkeit gegeben, das 2-Methyl-1-Thiochromon durch Auflösen in Salzsäure und Stehenlassen des gebildeten Chlorhydrates an der Luft in reinster Form zu erhalten.

Darstellung von 2-Methyl-1-Thiochromon-Dibromid.



Analog dem 2-Methyl-3-Äthyl-1-Thiochromon ist auch das einfacher gebaute 2-Methyl-1-Thiochromon befähigt, unter Aufheben der Doppelbindung im Pyronkern 2 Atome Brom anzulagern.

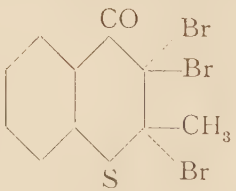
Und zwar sind die Bedingungen die gleichen, wie bereits vorher (Seite 34) beschrieben. Auch hier wird die Substanz in derselben Weise in Petroläther gelöst und Brom im gleichen Lösungsmittel zugegeben. Der entstandene Niederschlag wird sofort abgenutscht und auf Ton gestrichen. Dies muß sehr schnell geschehen, da die Bromverbindung äußerst labil ist und in kürzester Zeit zerfällt. Durch bloßes Verbleiben an der Luft gibt sie sofort Brom ab, und die Farbe des getrockneten Niederschlages geht schnell unter Zurückbildung des 2-Methyl-1-Thiochromons von rot in gelb über.

Augenblicklich und quantitativ geht diese Zersetzung beim Übergießen mit Wasser vor sich.

Eine Analyse des Dibromides ließ sich nicht ausführen, da der Körper zu zersetzlich war. Halogen wurde am Kupfer-Stabe in der Flamme durch lang anhaltende, intensive Grünfärbung einwandfrei nachgewiesen; außerdem roch die getrocknete Substanz stark nach Brom.

Das Dibromid war leicht löslich in Alkohol, Chloroform und heißem Benzol unter Gelbfärbung der Lösungen; Äther löste selbst in der Siedehitze nur schwer. Der Zersetzungspunkt des 2-Methyl-1-Thiochromon-Dibromids wurde bei 110° gefunden.

Darstellung von Monobrom-2-Methyl-1-Thiochromon-Dibromid.



Daß nicht nur nach dem Verfahren von Simonis und Herovici[1] ein längeres Kochen notwendig ist, um ein Brom-Substitutions-Produkt zu erzielen, beweist folgende Beobachtung:

[1] Ber. 50, 646 (1917).

In einer kalt gesättigten Lösung von 2-Methyl-1-Thiochromon in Benzol wird noch ca. $^1/_8$ der angewandten Substanzmenge unter Erhitzen gelöst. Zu der noch heißen Lösung gibt man im Überschuß eine Brom-Benzollösung. Es entsteht zunächst ein Niederschlag, der beim Schütteln wieder verschwindet. Aus der klaren, roten Lösung setzen sich beim Stehen in der Kälte — schnell oder je nach der Konzentration erst nach Tagen — feine, rote Kristallnadeln ab. Auf dem Tonteller getrocknet riechen sie stark nach Brom. Nachdem der aus dem Lösungsmittel anhaftende Überschuß an Brom an der Luft abgedampft ist, stellen die hellroten Nadeln das Monobrom-2-Methyl-1-Thiochromon-Dibromid dar. Der Beweis für diese Annahme wird in folgendem völlig erbracht werden können.

Durch das Arbeiten in heißer Lösung tritt ein Brom-Atom sehr wahrscheinlich unter Inanspruchnahme der CH-Gruppe der 3-Stellung in den Pyronkern ein, während sich durch den Überschuß an Brom zwei weitere Bromatome unter Aufheben der Doppelbindung addieren. Gestützt wird diese Annahme durch die Analyse des Körpers. Zunächst sei zur Ausführung der Analyse folgendes bemerkt:

Da sich zwei Bromatome addiert haben, ist wie bei sämtlichen auf diese Weise bisher dargestellten Brom-Additionsprodukten der Körper unter völliger Abgabe des angelagerten Brom zersetzlich. Darum wurde die erhaltene Verbindung bei den ersten Versuchen sofort nach dem Abstreichen auf Ton zur Analyse eingewogen; die hierbei gefundenen Werte erwiesen sich als zu hoch.

Analyse:

I. 0,213 g Substanz ergaben 0,3052 g AgBr.
II. 0,1986 g Substanz ergaben 0,2892 g AgBr.

Für $C_{10}H_7OSBr_3$: Ber.: Br 57,79%
Gef.: I. Br 60,97%
II. Br 61,96%.

Der Grund hierfür ist darin zu suchen, daß dem Körper noch überschüssiges Brom aus der Lösung anhaftet, das, wie bereits bei seiner Darstellung erwähnt, zunächst an der Luft abdampfen muß; Wärme und Feuchtigkeit sind natürlich fern zu halten, da diese eine völlige Abspaltung des addierten Brom herbeiführen. Hat der Körper nach kurzem Liegen an der Luft eine hellrote Farbe angenommen, so kann er analysiert werden, wobei das Ergebnis befriedigend ausfällt:

Analyse:

0,1864 g Substanz ergaben 0,2549 g AgBr.

Für $C_{10}H_7OSBr_3$: Ber.: Br 57,79%
Gef.: Br 58,2%.

Das so erhaltene Monobrom-2-Methyl-1-Thiochromon-Dibromid schmilzt bei 95° zu einer tiefroten Flüssigkeit, die sich bei 115—118° unter stürmischer Abgabe des Broms noch weiter zersetzt. Bemerkenswert ist, daß dieser Bromkörper ganz im Gegensatz zu dem äußerst labilen 2-Methyl-1-Thiochromon-Dibromid bedeutend haltbarer ist. Allerdings gibt auch die vorliegende Verbindung an der Luft Brom ab, aber dieser Vorgang geht verhältnismäßig langsam vor sich. Eine Substanzprobe, die nach dem Trocknen 5 Tage im verschlossenen Röhrchen aufgehoben wurde, zeigte bei der dann vorgenommenen Analyse eine Abnahme des Broms um rund 6%; die ursprünglich tiefrote Farbe war kaum merklich abgeblaßt.

Analyse:

0,2015 g Substanz ergaben 0,2416 g AgBr.

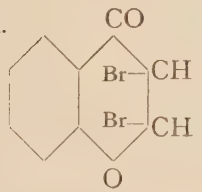
Für $C_{10}H_7OSBr_3$: Ber.: Br 57,79%
Gef.: Br 51,02%.

Es muß also das festere Haften des addierten Brom entgegen den sonst so labilen Dibromid-Körpern auf besonderen Umständen beruhen. Vielleicht wird durch das substituierte Bromatom zugleich eine festere Bindung des additionellen Brom an und für sich schon gewährleistet.

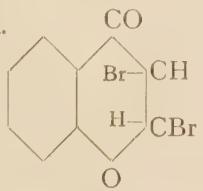
Weiterhin soll aber noch eine zweite Möglichkeit einer Erklärung erläutert werden.

In seiner ausführlichen Arbeit über: „Halogen-Derivate des Chromons und seiner Homologen“ beschreibt Zeller[1] neben den bereits bekannten labilen Brom-Additions-Produkten der ungeschwefelten Chromone stabile Körper der gleichen Art und Zusammensetzung. Nach seiner Angabe sind die beiden Isomere nach Aussehen, Schmelzpunkt und Stabilität vollkommen verschieden. Er erklärt dies damit, daß zwei Formen existieren müßten, deren beider Konstitution er z. B. für das einfache Chromon-Dibromid folgendermaßen formuliert:

I.

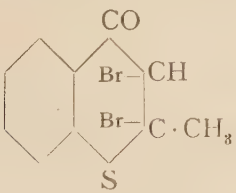


II.

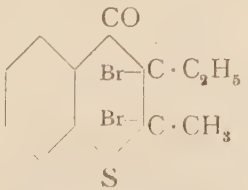


Während die **Cis**-Form (I) dem labilen Produkt zukommt, stellt Figur II die **Trans**-Form des stabilen dar.

Dementsprechend liegt unbestreitbar für das im vorhergehenden Kapitel beschriebene 2-Methyl-1-Thiochromon-Dibromid infolge seiner großen Labilität die Cis-Form vor, und ebenso ist für das noch weiterhin dargestellte 2-Methyl-3-Äthyl-1-Thiochromon-Dibromid die gleiche Erklärung heranzuziehen, auch wenn es etwas haltbarer ist, als das erstgenannte. Die genauen Konstitutions-Formeln für diese beiden Bromkörper würden also so zu schreiben sein:



2-Methyl-1-Thiochromon-Dibromid



2-Methyl-3-Äthyl-1-Thiochromon-Dibromid

[1] Diss., Techn. Hochsch. Chbg. (1917).

Wie Zeller weiter fand, spaltete sich das stabilisierte Dibromid nicht mehr in Chromon und Brom, wie die labilen Bromkörper, sondern in Bromwasserstoff und Monobrom-chromon. Diese Tatsache konnte er allerdings nur beim unsubstituierten Chromon feststellen, während die alkylierten Chromone sich anders verhielten. Bei den letzteren gelang ihm überhaupt keine Stabilisierung eines Dibromides, sondern er erhielt bei gleicher Arbeitsweise einen Monobrom-Körper. So lag die Vermutung nahe, daß dies auch für die alkylierten 1-Thiochromone zutreffen würde. Demnach müßte der eingangs dieses Kapitels als Monobrom-Dibromid dargestellte Körper das 2-Methyl-1-Thiochromon-Dibromid sein, welches unter Abgabe von Bromwasserstoff in das Monobrom-2-Methyl-1-Thiochromon überginge. Dieser Annahme möchte ich folgende Beweisführung entgegen halten.

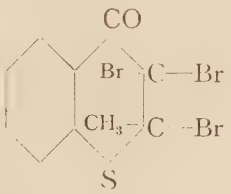
Abgesehen davon, daß schon die Einführung eines Schwefelatoms in den Chromonkomplex andere Bedingungen für die Bildung von Bromderivaten mit sich bringen könnte, bestätigte die Analyse einwandfrei das Vorhandensein von drei Bromatomen im Endprodukt. Ich nehme an, daß das substituierte Bromatom während der Reaktion durch eine Zersetzung innerhalb des Moleküls unter Abspaltung von Bromwasserstoff eingetreten ist. Auf jeden Fall aber stellt der auskristallisierende Körper ein Monobrom-Dibromid der genannten Zusammensetzung dar.

Wie im folgenden Abschnitt noch genauer erläutert wird, geht die vorliegende Brom-Thio-Verbindung schon durch bloßes Liegen an der Luft in das Monobrom-Produkt über. Um den gleichen Übergang beim Chromon-Dibromid zu erreichen, mußte Zeller mindestens 1 Stunde in alkoholischer Lösung kochen, damit die Bromwasserstoff-Abspaltung eintrat. Etwas einfacher gestaltete sich allerdings bei seinem 2,3-Dimethyl-Chromon die Überführung; immerhin erhielt Zeller den gesuchten Monobrom-Körper erst nach Lösen des Dibromides in Alkohol, durch Ausfällen mit Wasser in Form eines nicht zur Kristallisation zu bringenden Öles.

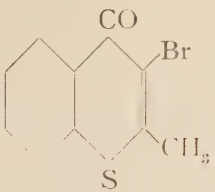
In vorliegendem Falle ist die einfache Bildung des reinen, schön kristallisierenden Monobrom-2-Methyl-1-Thiochromons schon ein Beweis, daß eine Substitution von Brom im Sinne der gegebenen Erklärung bereits vorher stattgefunden haben muß. Auf umgekehrtem Wege ist allerdings auch von Zeller ein Monobrom-Dibromid dargestellt worden, indem er dem fertigen Monobrom-Körper in Benzol-Lösung Brom zusetzte.

Auf Grund meiner Beobachtungen ist der Beweis erbracht, daß bei den alkylierten 1-Thiochromonen auch stabile Brom-Additionsprodukte möglich sind bei gleichzeitiger Substitution eines Wasserstoffatoms im Pyronring durch ein weiteres Bromatom. Versuche, ohne Substitution eines dritten Bromatoms zu stabilen Dibromiden der 1-Thiochromone zu gelangen, wurden im Laufe dieser Arbeit als zu weitgehend nicht mehr angestellt.

In Hinsicht auf die angegebene Formel (II) des stabilen Brom-Produktes läßt sich die Konstitution des Monobrom-2-Methyl-1-Thiochromon-Dibromides nach folgendem Schema erklären:



Darstellung von (3-)Monobrom-2-Methyl-1-Thiochromon.



Im Anschluß an das im vorherigen Abschnitt Gesagte folgt hier die nähere Beschreibung des einfach in der 3-Stellung substituierten Bromkörpers. Es wird dadurch ein weiterer Beweis für die dort aufgestellte Behauptung erbracht.

Das aus der Benzollösung (siehe S. 49) auskristallisierende Monobrom-2-Methyl-1-Thiochromon-Dibromid wird nach Abpressen auf Ton während 2—3 Stunden auf 60—80° im Trockenschrank erhitzt; ein entsprechend längeres Liegen an der Luft hat den gleichen Erfolg. Ebenso kann man den Körper mit kaltem Wasser behandeln oder noch besser mit heißem Wasser aufkochen, bis er die rote Farbe verloren hat. In allen Fällen gibt er das addierte Brom quantitativ ab, um in eine hellgelbe Kristallmasse überzugehen. Man kocht den Rückstand, sobald kein Geruch nach freiem Brom mehr festzustellen ist, in absolutem Alkohol unter Zusatz von Tierkohle, filtriert und erhält nach dem Erkalten das 3-Brom-2-Methyl-1-Thiochromon in weißen Nadeln.

Analyse:

0,1875 g Substanz ergaben 0,1395 g AgBr.

Für $C_{10}H_7OSBr$: Ber.: Br 31,34 %
Gef.: Br 31,6 %.

Der Körper schmilzt bei 155° ohne Zersetzung. Er löst sich leicht in Benzol, Äther und Chloroform, schwerer in siedendem Alkohol und Petroläther.

Die größte Wahrscheinlichkeit spricht für die angegebene Konstitutionsformel. Unter Wiederaufrichtung einer Doppelbindung bleibt das Bromatom in der 3-Stellung. Auch beim Monobrom-2-Methyl-1-Thiochromon-Dibromid wurde kein besonderer Beweis dafür geführt, daß die Substitution nicht im Benzolkern erfolgen kann. Denn schon Simonis[1] und Mitarbeiter haben durch Spaltung ihrer, durch ähnliche Arbeitsweise dargestellten Chromon-Brom-Derivate immer eine bromfreie Salicylsäure erhalten.

Die bereits im Vorigen aufgestellte Behauptung, daß bei dieser Arbeitsweise das Bromatom den Wasserstoff der 3-Stellung substituiert, erhält ihren Beweis noch aus folgender Beobachtung:

[1] Ber. 50, 649 (1917).

Weitere in diese Versuchsreihe einbezogene Körper, wie

2-Methyl-3-Äthyl-1-Thiochromon,
2-Methyl-3-Phenyl-1-Thiochromon,
2, 3, 6-Trimethyl-1-Thiochromon,

ergaben bei Anwendung des gleichen Verfahrens kein Bromsubstitutionsprodukt. Demnach muß also eine unbesetzte 3-Stellung Vorbedingung für die Bildung eines derartigen Bromkörpers sein. Das H-Atom ist an dieser Stelle so labil, daß sich auch ohne Erhitzen ein stabiles Bromsubstitutionsprodukt gewinnen läßt. Damit ist zum erstenmal ein 3-Bromderivat in der Chromonreihe dargestellt worden.

Darstellung eines Oxims des 2-Methyl-1-Thiochromons.

Wie bereits in der Einleitung erwähnt, wurde das 2-Methyl-1-Thiochromon der Einwirkung von Hydroxylamin unterworfen, um den Thiokörper auf seine Oximierbarkeit zu untersuchen. Denn die Umsetzung der Karbonyl-Gruppe mit Hydroxylamin zu einem Oxim ist ein Beweis für die Chromonnatur der vorliegenden Verbindung. Es gelang im Prinzip die Reaktion durchzuführen, über dabei beobachtete Unregelmäßigkeiten wird im einzelnen berichtet werden.

Simonis und Petschek[1] stellten als erstes Oxim eines Chromons das Dimethylchromon-Oxim dar. Da die Ausbeute recht befriedigend, zumeist sogar quantitativ ausgefallen war, wurde zunächst auch mit einem 1-Thiochromon nach dieser Methode gearbeitet.

1 g 2-Methyl-1-Thiochromon wurde in 10—15 ccm absolutem Alkohol durch Erwärmen in Lösung gebracht und in der Kälte mit Eis gekühlten Lösungen von 0,7 g Hydroxylaminchlorhydrat in 2,5 ccm Wasser und 1,7 g Kaliumhydroxyd in 3 ccm Wasser versetzt. Dann wurde 5 Stunden ununterbrochen am Rückflußkühler gekocht; nach beendeter Reaktion wurde der größte Teil des verwendeten Alkohols auf dem

[1] Diss., Berlin (Univ.) 1912.

Wasserbad verdampft; den Rest gießt man in ca. 50 ccm Wasser. Es tritt zumeist ein Niederschlag auf, der durch Filtrieren beseitigt wird. Durch vorsichtiges Versetzen der stark alkalischen Lösung mit verdünnter Schwefelsäure wird das Oxim als gelbes, öliges Produkt aus der milchig sich trübenden Flüssigkeit zu Boden geschlagen.

Schwierigkeiten zeigten sich jetzt, das zähe Oxim zu reinigen und zur Kristallisation zu bringen. Zwar erstarrte das Öl beim Stehen über Nacht zu einer festen Masse, sodaß es von der Flüssigkeit leicht getrennt werden konnte. Aber mit irgend einem Lösungsmittel aufgenommen schieden sich keine kristallinen Körper ab, sondern immer nur feine Öltröpfchen. So scheiterten sämtliche Versuche, aus Benzol, Alkohol und Petroläther umzukristallisieren. Zuletzt wurde dann mit verdünntem Alkohol eine, wenn auch unvollständige Kristallisation erzielt. Das Öl wurde in siedendem Alkohol gelöst und zur Lösung sofort tropfenweise bis zur leichten Trübung Wasser zugegeben; nach dem Erkalten setzten sich dann bei vorhergehendem sorgsamen Arbeiten neben öligen Produkten auch kleine, weiße Kristalle ab, die das gesuchte Oxim in kristalliner Form darstellten.

Der Körper schmilzt nach Erweichen bei 88—89° und löst sich leicht in Alkohol, Benzol, Chloroform, schwerer in Äther und Petroläther.

Die Analyse ergab nun das überraschende Resultat, daß zwei Moleküle Hydroxylamin mit dem Thiochromon in Reaktion getreten sein mußten.

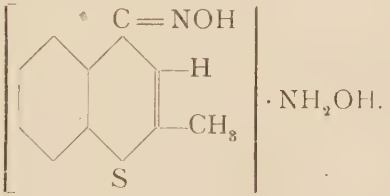
Analyse:

0,1955 g Substanz ergaben 0,3819 g CO_2 und 0,0982 g H_2O
0,1081 g Substanz ergaben 0,116 g $BaSO_4$
0,227 g Substanz ergaben 24 ccm Stickstoff bei 755 mm Bar. und 9,5° C.

Für $C_{10}H_{12}O_2SN_2$:

Ber.: C 53,57%, H 5,35%, S 14,32%, N 12,5 %
Gef.: C 53,27%, H 5,62%, S 14,73%, N 12,61%.

Zunächst lag die Vermutung nahe, daß vielleicht eine Spaltung des ganzen Ringsystemes vor sich gegangen wäre, und daß das Hydroxylamin mit einem so entstandenen Spaltprodukt in Verbindung getreten sei. Jedoch spricht hiergegen das Ergebnis der Analyse. Es ist diese Erscheinung vielmehr so zu erklären, daß ein Molekül Hydroxylamin mit der Karbonyl-Gruppe sich in der bekannten Weise umgesetzt hat, während sich noch ein zweites Molekül an das bereits gebildete Oxim anlagert, wie es folgendes Schema veranschaulicht:



2-Methyl-1-Thiochromonoximhydroxylamin.

Wie nun im einzelnen dieses zweite Hydroxylamin-Molekül in Reaktion tritt, kann verschiedenartig erklärt werden, ohne daß jedoch ein endgültiges Urteil hierüber abgegeben werden kann.

Es scheint auch hier eine additionelle Verbindung vorzuliegen, wie ja überhaupt alle Chromone das Bestreben zeigten, Doppelverbindungen einzugehen. Entweder kommt ein 4-wertiger Sauerstoff in Frage, oder es tritt ein 4-wertiger Schwefel in die Erscheinung. Nicht ausgeschlossen aber ist auch, daß die Doppelbindung des Pyronringes gespalten wird ähnlich wie bei der Anlagerung von Brom. Vielleicht wird sogar im Pyronkern an anderer Stelle eine Bindung aufgehoben, eine Annahme, die sich im folgenden nicht als unbegründet erweist.

Bemerkenswert ist es, daß bereits Schaetzlein[1] ein ähnliches Oxim mit zwei Molekülen Hydroxylamin erhielt, als er das Kondensationsprodukt des o-Kresol mit Acetessigester, das 2,8-Dimethylchromon, der Oximierung unter-

[1] Diss., Berlin (Univ.) 1919.

warf. Außerdem konnte Simonis[1] feststellen, daß auch das einfache Chromon mit zwei Molekülen Hydroxylamin in Reaktion treten kann.

Nachdem diese Methode zu einem nicht erwarteten Ergebnis geführt hatte, wurde versucht, nach einem neueren Verfahren zu einem normalen 2-Methyl-1-Thiochromon-Oxim zu gelangen. Lehmann hatte die Vorschrift Petscheks mit gutem Erfolge abgeändert, und es war Simonis und Elias[1] hiernach in einfacher Weise gelungen, ein Thio-Chromonoxim darzustellen (2,3-Dimethyl-1-Thiochromonoxim).

Die Arbeitsweise, nach der die Bildung eines normalen 2-Methyl-1-Thiochromonoxims versucht wurde, ist folgende:

1 g 2-Methyl-1-Thiochromon wird in ca. 15 ccm Alkohol gelöst und mit Eis gekühlten Lösungen von 0,9 g Hydroxylaminchlorhydrat in 3 ccm Wasser und 2 g Kaliumhydroxyd in 3 ccm Wasser versetzt. Nach kurzem Stehen wird auf dem Wasserbade solange schwach erwärmt, bis eine herausgenommene Probe von Wasser ohne milchige Trübung gelöst wird. Dann ist die Reaktion als beendet anzusehen, und man verdünnt mit Wasser. Nach dem Filtrieren wird durch Ansäuern mit verdünnter Schwefelsäure das gebildete Oxim als gelbes Öl erhalten. Auch jetzt zeigten sich wieder die Schwierigkeiten, dieses durch Stehen zähe und harzig werdende Produkt zur Kristallisation zu bringen.

Nachdem das Öl durch Kochen mit Tierkohle in alkoholischer Lösung gereinigt worden war und sich nicht kristallin abscheiden wollte, wurde es in kleinen Mengen mit Petroläther längere Zeit am Rückflußkühler gekocht. Infolge seiner Schwerlöslichkeit schieden sich nach Eindampfen und Erkalten sehr wenige Kristalle in derben Nadeln aus, die sich als das gesuchte Oxim erwiesen. Der Körper schmilzt nach vorherigem Erweichen bei 92—93°.

[1] Simonis, Die Chromone, S. 130.
[2] Ber. 49, 773 (1916).

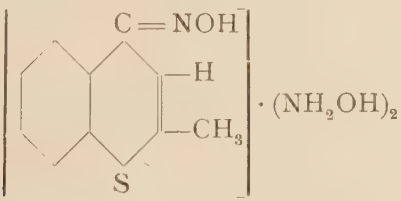
Da bei der jetzigen Versuchsdauer das Hydroxylamin nur ganz kurze Zeit hatte einwirken können, war ein Endprodukt mit normalem Stickstoff zu erwarten. Statt dessen ergab die Analyse einen Wert, der auf noch mehr Stickstoff als im vorher beschriebenen Oxim schließen läßt.

Analyse:

0,2042 g Substanz geben 28 ccm Stickstoff bei 761,5 mm Bar. und 19° C.

Für $C_{10}H_{15}N_3O_3S$: Ber.: N 16,3 %
Gef.: N 16,08 %.

Die gefundene Stickstoffmenge läßt nur die Möglichkeit zu, daß noch ein zweites Hydroxylamin sich anlagert. Die Formel würde demnach sein:



Die Wahrscheinlichkeit dieser Formel wird gehoben, wenn man das zu dem erstgenannten Oxim Gesagte betreffend einer Additionsmöglichkeit berücksichtigt.

Demnach scheint ein normales Oxim des 2-Methyl-1-Thiochromon nicht zu existieren; es könnte dies der unbesetzten 3-Stellung zugeschrieben werden, die eine Spaltung innerhalb des Moleküls oder eine Aufhebung der Doppelbindung begünstigt. Für diese Annahme spricht die Tatsache, daß bei dem in der 3-Stellung besetzten 2,3-Dimethyl-1-Thiochromon von Simonis und Elias ein normales Oxim gewonnen werden konnte.

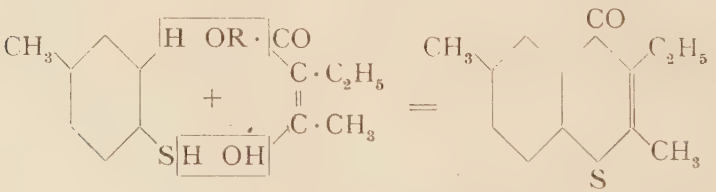
Beide Oxime zeigten nicht die von Schaetzlein bei seinen ungeschwefelten Chromonen beobachtete Eigentümlichkeit, in alkoholischer Lösung mit Spuren einer verdünnten Eisenchloridlösung eine blaue Farbe zu geben.

Kondensationen mit Thiokresol.

Nachdem die vorstehend beschriebenen Kondensationen sämtlich mit Thiophenol durchgeführt waren, zog ich auch das Thiokresol in die Versuchsreihe ein. Die Vermutung, daß die in die 6-Stellung tretende Methyl-Gruppe keinen hindernden Einfluß auf die Kondensation ausüben würde, bestätigte sich im Laufe der Untersuchung. Die Ausbeuten waren sogar befriedigender und bewegten sich durchschnittlich zwischen 20—25% der Theorie. Dies ist wohl zunächst der größeren Beständigkeit des Thiokresols gegenüber dem Thiophenol zuzuschreiben. Vielleicht aber auch macht die Methyl-Gruppe, die in den Benzolkern eingetreten ist, einen die Reaktion fördernden Einfluß geltend. Auffallend war bei diesen Kondensationen die Reinheit der aus den Ölen gewonnenen Rohprodukte, so daß eine Reindarstellung der Dimethyl-Thiokörper ohne Schwierigkeit gelang.

Kondensation von Thiokresol und Äthylacetessigester zu 2,6-Dimethyl-3-Äthyl-1-Thiochromon.

Das Reaktionsschema, nach dem die sämtlichen Kondensationen mit p-Thiokresol verlaufen, sei für den vorliegenden Fall genau angegeben:



2,6-Dimethyl-3-Äthyl-1-Thiochromon.

Das in der Ausführung angewandte Verfahren ist das gleiche, wie es unter der Darstellung von 2-Methyl-1-Thiochromon als verbesserte Methode angegeben ist (Seite 39). Damit erübrigt sich hier und bei den weiteren Kondensationen eine genaue Angabe des Arbeitsverfahrens, und darum soll sich die Darlegung auf die wichtigsten Tatsachen beschränken.

5 g Thiokresol wurden mit 4 g Äthylacetessigester unter leichtem Erwärmen gelöst. Nach Zusatz von 1 ccm absolutem Alkohol wird unter Kühlung eine genügende Menge Phosphorpentoxyd (20—25 g) zugegeben. — Um bei der plötzlichen Abkühlung der noch warmen Lösung ein Auskristallisieren des Thiokresols zu verhindern, tut man gut, sofort nach dem Einsetzen in die Kältemischung ein wenig Phosphorpentoxyd zuzugeben, und dann erst völlig erkalten zu lassen. — Das weitere Behandeln des Reaktionsgemisches erfolgt nach den bereits gemachten Angaben. Bei 125° tritt die eigentliche Reaktion ein, die nach $^1/_2$ stündigem Erhitzen beendigt ist. Die Temperatur soll 160° nicht übersteigen. Nach erfolgter Lösung der Reaktionsmasse sammelt sich der gesuchte Körper als zuerst gelbes Öl auf der Flüssigkeit, das aber bald eine dunkle Farbe annimmt. Nach dem Ausäthern scheidet sich meist beim Waschen des Äthers ein geringer Teil des Thiochromons infolge seiner Schwerlöslichkeit als amorpher Niederschlag aus. Um Verluste zu vermeiden, wird er abfiltriert und weiterverarbeitet. Durch Stehen in der Kälte gibt das dunkle Öl die Kristalle ab, die nach Abstreichen auf Ton in schöner, hellgelber Farbe zurückbleiben. Aus Alkohol kristallisieren sie in Form von schön-weißen, zum Teil großen, oktaedrischen Prismen mit wohlausgebildeten Flächen. Die Ausbeute beträgt 22—25% der Theorie.

Analyse:

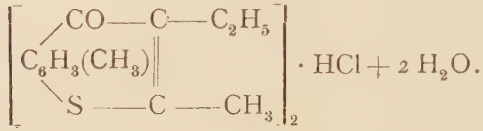
0,1789 g Substanz ergaben 0,4698 g CO_2 und 0,0984 g H_2O
0,1643 g Substanz ergaben 0,1750 g $BaSO_4$.

Für $C_{13}H_{14}OS$:	Ber.: C 71,55%	H 6,4%	S 14,7%
	Gef.: C 71,62%	H 6,15%	S 14,62%.

Das 2,6-Dimethyl-3-Äthyl-1-Thiochromon zeigt den Schmelzpunkt 112°. Während Äther und Petroläther schwer lösen, wird die Substanz von Alkohol, Benzol, Aceton, Chloroform leicht aufgenommen.

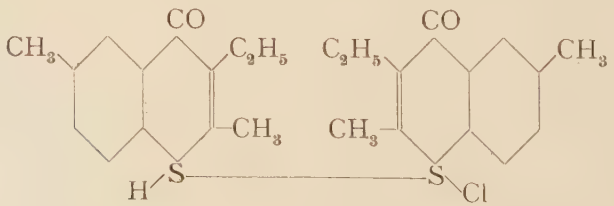
Darstellung von 2,6-Dimethyl-3-Äthyl-1-Thiochromon-Chlorhydrat.

$$(C_{13}H_{14}OS)_2 \cdot HCl + 2\,H_2O.$$



Auch die durch Kondensation mit Thiokresol erhaltenen 1-Thiochromone mit besetzter 6-Stellung zeigen eine große Neigung, mit Mineralsäuren additionelle Verbindungen einzugehen.

2,6-Dimethyl-3-Äthyl-1-Thiochromon wird von rauchender Salzsäure in der Siedehitze so leicht aufgenommen, daß es sich selbst in der Kälte nur schwer wieder abscheidet. Man verfährt am besten so, daß man der stark salzsauren Lösung bis zur Trübung Wasser zusetzt und dann wieder unter vorsichtigem Zugeben von einigen Tropfen Salzsäure bis zur völligen Klärung kocht, so daß man eine gesättigte Lösung erhält. Dann scheiden sich schon beim Erkalten weiße, glänzende Nadeln ab, die nur in der salzsauren Lösung haltbar sind; sie zeigen nach schnellem Abpressen auf Ton den Schmelzpunkt 101—103°. An der Luft bildet sich, wie bei allen Chlorhydraten, unter Abgabe der gesamten Salzsäure das Ausgangsprodukt zurück. Mit Rücksicht auf die Seite 21 gegebenen Erklärungen kommt als Konstitutionsformel wohl nur folgende Fassung in Frage:



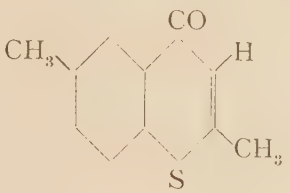
Durch die quantitative Spaltung in Wasser wurde eine Säure-Bestimmung durch Titration ermöglicht.

Analyse:

0,1987 g Substanz erforderten 3,8 ccm $^1/_{10}$ n-Sodalösung zur Neutralisation.

Für $(C_{13}H_{14}OS)_2 \cdot HCl + 2\,H_2O$: Ber.: HCl 7,17 %
Gef.: HCl 6,98 %.

Kondensation von Thiokresol mit Acetessigester zu 2,6-Dimethyl-1-Thiochromon.



Die Darstellung, bei der man am besten von molekularen Mengen Thiokresol und Ester ausgeht, verläuft im einzelnen genau nach der im vorigen Abschnitt angegebenen Methode. Die Annahme, daß die unbesetzte 3-Stellung eine geringe Ausbeute zur Folge haben würde, erwies sich als irrig. Denn bei vorsichtiger Kondensation gelang es, bis zu 22 % der theoretischen Ausbeute zu erhalten. Nach Beendigung der eigentlichen Kondensation, die ohne Schwierigkeiten verläuft, tritt es sehr störend auf, daß beim Lösen der Reaktionsmasse in Wasser sich kein Öl abscheidet, sondern daß ein dicker Niederschlag zu Boden fällt. Dies ist besonders dann der Fall, wenn zu lange und zu hoch erhitzt wurde. Der Niederschlag löst sich nur in einem großen Überschuß von Wasser; beim Neutralisieren fällt er jedoch als schmierige Masse wieder aus und ist sehr schwer mit Äther erschöpfend auszuziehen. Um nun trotzdem eine gute Ausbeute zu erzielen, empfiehlt sich in diesem Falle folgendes vereinfachte Verfahren:

Nach Übergießen des Reaktionsgemisches mit 250 bis 300 ccm Wasser wartet man kurze Zeit, ob nicht vielleicht völlige Lösung und Ölabscheidung eintritt. Dies wird selten der Fall sein, und nun erhöht man die Wassermenge

auf die zwei- bis dreifache und kocht. Meist wird sich jetzt schon an der Oberfläche ein Öl sammeln, das sich durch Abfiltrieren von der grünen Flüssigkeit trennen läßt. Das Öl wird mit Äther nach der bekannten Methode weiter behandelt und gibt ein hellgelb gefärbtes, feinkristallinisches Rohprodukt.

Aus dem Filtrat setzt sich beim Erkalten der Rest des 2,6-Dimethyl-1-Thiochromons in voluminösen Flocken ab, manchmal auch schon in kristalliner Form. Es braucht nur noch einmal aus heißem Wasser umkristallisiert zu werden, um ein Produkt von scharfem Schmelzpunkt zu geben. — Hatte sich auch nach längerem Kochen der obigen, stark verdünnten Lösung der Kondensationsmasse kein Öl abgeschieden, so kristallisiert natürlich das gesamte Thiochromon aus dem Filtrate bei Erkalten aus.

Analyse:

0,1508 g Substanz ergaben 0,1825 g $BaSO_4$

0,2002 g Substanz ergaben 0,5119 g CO_2 und 0,902 g H_2O.

Für $C_{11}H_{10}OS$: Ber.: C 69,48%, H 5,26%, S 16,87%

Gef.: C 69,72%, H 5,04%, S 16,62%.

2,6-Dimethyl-1-Thiochromon bildet weiße Nadeln vom Schmelzpunkt 120°. Mit Ausnahme von Petroläther wird es von allen organischen Lösungsmitteln, wie Alkohol, Benzol, Chloroform, Äther, Aceton leicht gelöst. Auch in heißem Wasser ist es etwas löslich und kristallisiert beim Erkalten in feinen, weißen Nadeln aus; auf diese Weise kann ein rohes Produkt leicht gereinigt werden.

Zu erwähnen ist noch, daß dieser Körper in konzentrierter Schwefelsäure Fluoreszenz-Erscheinung zeigt. Einzelheiten hierüber sind bereits auf Seite 42 erwähnt.

2,6-Dimethyl-1-Thiochromon-Quecksilberchlorid.

$(C_{11}H_{10}OS) \cdot HgCl_2$.

Analog dem 2-Methyl-3-Äthyl-1-Thiochromon sind auch die Kondensationsprodukte des Thiokresols befähigt, mit gewissen Metallsalzen Verbindungen einzugehen. Man löst

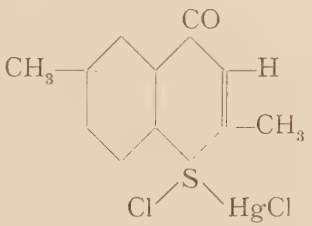
molekulare Mengen der beiden Komponenten in möglichst wenig absolutem Alkohol, gießt zusammen und läßt in der Kälte stehen. Es scheiden sich dünne, weiße Nadeln vom Schmelzpunkt 149° aus, deren Analyse den Beweis für die obengenannte Formel erbringt.

Analyse:

0,1028 g Substanz ergaben 0,0627 g Chlorsilber.

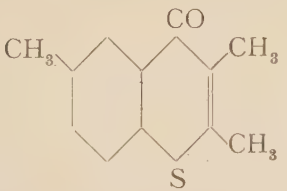
Für $C_{11}H_{10}SO \cdot HgCl_2$: Ber.: Cl 15,21%
Gef.: Cl 15,09%.

Die Anlagerung ist wohl auch in diesem Falle als eine einfache Addition zu erklären. Demnach dürfte die Doppelverbindung des vorliegenden Thiokörpers eine Konstitution besitzen, in der der Schwefel in 4-Wertigkeit auftritt:



Dieser Körper besaß keinen Kristallalkohol und unterschied sich dadurch von dem Quecksilberchlorid-Doppelsalz des Seite 32 beschriebenen 2-Methyl-3-Äthyl-1-Thiochromons.

Kondensation von Thiokresol mit Methylacetessigester zu 2, 3, 6-Trimethyl-1-Thiochromon.



Zur Darstellung des Körpers werden 6 g Thiokresol und 8 g Methyl-Acetessigester $CH_3CO \cdot CH(CH_3) \cdot COOR$ in

der bekannten Weise mit Phosphorpentoxyd in Reaktion gebracht. Es wurde auch in diesem Falle die alte Methode nach Ausbeute und Verlauf hin nicht mehr untersucht. Die Kondensation verläuft in jeder Beziehung normal, und auch die Ausbeute ist recht befriedigend; bei sachgemäßem Arbeiten lassen sich ohne Schwierigkeiten 20—25% des theoretischen Wertes erzielen. Die Reinheit des gewonnenen Produktes ist vor allen Dingen abhängig von der Temperatur und der Dauer des Erhitzens. Das gewonnene Öl erstarrt in der Kälte zu einer Kristallmasse, die auf dem Tonteller feine gelbe Kristalle bildet. Nachdem mit Tierkohle in alkoholischer Lösung gekocht worden war, kristallisierte das 2,3,6-Trimethyl-1-Thiochromon in derben, farblosen Prismen vom Schmelzpunkt 102—103°.

Analyse:

0,1748 g Substanz ergaben 0,4595 g CO_2 und 0,0936 g H_2O
0,0992 g Substanz ergaben 0,1123 g $BaSO_4$.

Für $C_{12}H_{12}OS$: Ber.: C 70,58%; H 5,88%; S 15,68%
Gef.: C 70,44%; H 5,98%; S 15,56%.

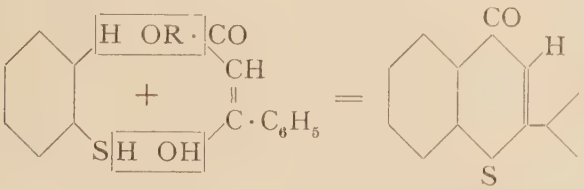
Die Substanz ist in allen organischen Lösungsmitteln leicht löslich; nur Äther und Petroläther lösen erst in der Siedehitze.

1-Thioflavon und 1-Thio-Isoflavon.

Wie bereits in der Einleitung Seite 10 genauer auseinandergesetzt worden ist, war das 1-Thioflavon von Ruhemann durch ein langwieriges Verfahren gewonnen worden. Der Genannte brachte Thiophenolnatrium und Äthylphenyl-propiolat zur Reaktion; die dann durch Verseifung erhaltene Phenylthiozimtsäure ging durch Behandlung von Phosphorpentachlorid und Aluminiumchlorid unter Ringschluß in das 1-Thioflavon über. Eine bedeutend einfachere Synthese zur Darstellung dieses Körpers soll im folgenden erstmalig beschrieben werden.

Kondensation von Thiophenol mit Benzoylessigester zu 1-Thioflavon (2-Phenyl-1-Thiochromon).

Analog der Darstellung der 1-Thiochromone konnte durch Kondensation von Thiophenol mit Benzoylessigester $C_6H_5CO \cdot CH_2 \cdot COOR$ das 1-Thioflavon isoliert werden; die Reaktion verläuft nach folgendem Schema, wobei der Ester wieder in seiner Enol-Form $C_6H_5C(OH) = CH \cdot COOR$ in Wirkung tritt:



1-Thioflavon.

Zuerst wurde das Thioflavon nach dem alten Verfahren gewonnen, indem 5 g Thiophenol mit 5 g Benzoylessigester unter Zusatz einer genügenden Menge von Phosphorpentoxyd kondensiert wurden. Die eigentliche Reaktion verläuft zwischen 125 und 130°; etwa beim Erhitzen aus dem Gemisch sich abscheidende Flüssigkeit ist mit Phosphorpentoxyd wieder aufzunehmen. Nach beendeter Kondensation erfolgt die Isolierung des Endproduktes als dunkles Öl in der bekannten Weise. Wenn sich nach dem Neutralisieren und Abkühlen der Lösung ein Niederschlag bilden sollte, ist er besonders gut mit Äther auszuschütteln, da er den größten Teil des Thioflavons absorbiert hat. Das zuletzt erhaltene Öl läßt man in der Kälte langsam zur Kristallisation kommen. Der Kristallbrei gibt auf Ton braune Nadeln ab, die das rohe Thioflavon darstellen.

Um das gebildete 1-Thioflavon sofort zur Kristallisation bringen zu können, empfiehlt sich folgende Arbeitsweise: Die ätherische Lösung des Öles wird nicht bis zur Trockne abgedampft, sondern der Äther wird nur zu $^3/_4$ abdestilliert. In Eis gesetzt scheidet sich das in kaltem Äther sehr schwer lösliche Thioflavon kristallinisch aus. Die Mutter-

lauge setzt nach daraufhin völliger Entfernung des Äthers im Laufe mehrerer Tage weitere Kristalle ab.

Die Ausbeute bei diesem Kondensations-Verfahren beträgt nie mehr als 8—10% der theoretisch zu erhaltenden Menge. Bei 10 g Thiophenol und 12 g Benzoylessigester wurden 1,2 bis 1,8 g Thioflavon erhalten. Durch Verwendung des Benzoylessigsäure-Methyl-Esters wurde (gegenüber dem für sämtliche anderen Kondensationen immer angewandten Äthyl-Ester) eine noch geringere Ausbeute erhalten, was durch den äußerst trägen Verlauf der Reaktion und der nicht einheitlich werdenden Kondensationsmasse erklärlicher wird.

Nachdem sich das neuere Verfahren auch für diese Kondensation als zweckmäßig erwiesen hatte, gelang es die Ausbeute auf 14—20% der Theorie zu steigern.

Im allgemeinen geht unter den gegebenen Bedingungen die Kondensation regelmäßig von statten. Ein zu starkes Erhitzen der Reaktionsmasse auf dem Sandbad (über 150°) schadet besonders der Reinheit und Ausbeute des zu erwartenden Endproduktes.

Das in beiden Fällen erhaltene 1-Thioflavon ist schwer von den fest anhaftenden, öligen Verunreinigungen zu trennen. Selbst ein längeres Auskochen mit Tierkohle in Alkohol hat nicht die Bildung rein weißer Kristalle zur Folge, immer bleibt die braune Farbe noch vorherrschend. Nur folgendes, allerdings umständliche Verfahren ist hier von Erfolg:

Die Rohkristalle werden in Alkohol gelöst und am Rückflußkühler solange mit Kohle gekocht, bis die Lösung die anfänglich tiefdunkle Farbe verloren hat. Dann versetzt man mit Wasser, wodurch das gesamte Thioflavon als gelbliche, seidenglänzende Masse gefällt wird. Abgenutscht verliert das Produkt seinen Glanz. Das so vorbereitete Material wird durch längeres Kochen in siedendem Petroläther gelöst, und nach Verdampfen eines Teiles des Lösungsmittels kristallisiert rein weißes 1-Thioflavon in feinen, langen Nadeln aus. Infolge der Schwerlöslichkeit lassen sich auf diese Weise immer nur kleine Mengen gewinnen.

An Stelle des Alkohols kann auch zur ersten Reinigung des Rohproduktes Wasser genommen werden; nach längerem Kochen der Rohkristalle in Wasser gehen diese in geringer Menge langsam in Lösung. Beim Erkalten scheidet sich dann das Thioflavon in voluminösen, weißen Flocken ab, die noch einmal aus Petroläther umzukristallisieren sind. Der Schmelzpunkt des reinen 1-Thioflavons liegt bei 126°.

Analyse:

0,2026 g Substanz ergaben 0,2034 g $BaSO_4$
0,1451 g Substanz ergaben 0,4023 g CO_2 und 0,0586 g H_2O.

Für $C_{15}H_{10}OS$:	Ber.: C 75,61%	H 4,2%	S 13,48%
	Gef.: C 75,62%	H 4,52%	S 13,7%.

1-Thioflavon wird von Alkohol, Äther und Petroläther nur in der Siedehitze aufgenommen, dagegen lösen Benzol, Aceton und Chloroform es leicht.

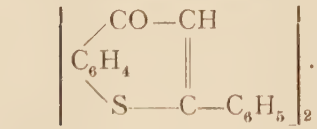
Das hier durch diese Synthese gewonnene Thioflavon ist, abgesehen von einer kleinen Abweichung im Schmelzpunkt, vollkommen identisch mit dem von Ruhemann dargestellten Körper. Während dessen aus Alkohol gewonnenes Reinprodukt einen Schmelzpunkt von 129—130° zeigte, schmilzt das vorliegende bei scharf 126°. Beim Lösen in Schwefelsäure ist im Gegensatz zum ungeschwefelten Flavon keine Fluoreszenz zu beobachten. Die Widerstandsfähigkeit gegen Alkali ist so stark, daß erst bei Anwendung von mindestens 50% Kalilauge Zersetzung und Abbau eintritt. Da die zur Verfügung stehenden Glasgeräte bei dieser hochprozentigen Lauge ein mehrstündiges Erhitzen nicht aushielten, konnte eine Spaltung nicht durchgeführt werden. In allen Fällen wurde infolge zu schwacher Lauge immer nur unzersetztes Thioflavon zurückerhalten.

In folgender Tabelle werden die wichtigsten Daten des 1-Thioflavons denen des ungeschwefelten Flavons vergleichend gegenübergestellt.

Verbindung	Schmp.	Darstellung	Lösung in konz. H_2SO_4	Kristallform	Reaktion
Flavon $C_{15}H_{10}O_2$	97°	Phenol und Benzoylessigester (Ausbeute 17%)	fluoresziert	weiße Nadeln	kein Oxim
1-Thioflavon $C_{15}H_{10}OS$	126°	Thiophenol und Benzoylessigester (Ausbeute 20%)	fluoresziert nicht	weiße Nadeln	Oxim

Darstellung von 1-Thioflavon-Chlorhydrat.

$$(C_{15}H_{10}OS)_2 \cdot HCl + 2\,H_2O.$$



$$\cdot\, HCl + 2\,H_2O$$

Bereits Ruhemann hatte feststellen können, daß 1-Thioflavon in konzentrierter Salzsäure unter Bildung eines Sulfonium-Salzes löslich ist. Es zeigt also in dieser Hinsicht das gleiche Verhalten wie sämtliche anderen 1-Thiochromone.

Bereits 25%ige Salzsäure löst; man tut jedoch gut, durch Zusatz von konzentrierter die Säure zu verstärken. 1-Thioflavon wird in der Hitze schnell aufgenommen, wobei die Lösung eine gelbe Färbung annimmt. In langen, weißen Nadeln kristallisiert beim Erkalten 1-Thioflavon-Chlorhydrat aus. Der Schmelzpunkt liegt bei 81—82°. Dieses Chloradditionsprodukt folgt auch in jeder anderen Beziehung den entsprechenden der Thiochromonreihe. Durch die sofortige quantitative Abspaltung der Salzsäure in Wasser wurde ihre Bestimmung durch Titration ermöglicht.

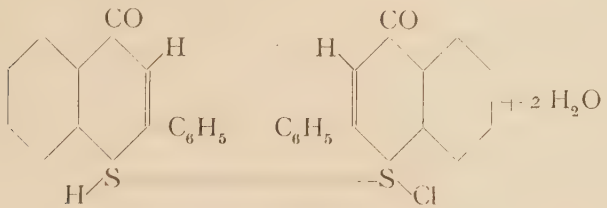
Analyse:

I. 0,1705 g Substanz erforderten nach Suspendierung in Wasser 3,1 ccm $^1/_{10}$ n-Sodalösung.

II. 0,1815 g Substanz erforderten 3,3 ccm $^1/_{10}$ n-Sodalösung.

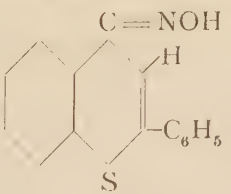
Für $(C_{15}H_{10}OS)_2 \cdot HCl + 2\,H_2O$: Ber.: HCl 6,84%
Gef.: I. HCl 6,63%
II. HCl 7,05%.

Durch diese Analyse wird die oben aufgestellte Summenformel bestätigt. Die Konstitution dürfte wohl darin ihre einfachste Erklärung finden, daß der Schwefel im Pyronkern in die Vierwertigkeit übergeht; so vermag er zwei Moleküle des Thioflavons zu vereinigen, indem die noch freien Valenzen durch die angelagerte Salzsäure abgesättigt werden, wie die folgende Formel erläutert[1]:



Da keine der in dieser Arbeit dargestellten, salzsauren Thioverbindungen für eine äquimolekulare Formel stimmende Werte ergibt, kann die Annahme von Simonis und Elias weiterhin bestätigt werden, wonach eine Lösung sämtlicher Thiochromone in starker Salzsäure immer nur zu gleich zusammengesetzten bimolekularen Chlorhydraten führt, die mit 2 Molekülen Wasser kristallisieren.

Darstellung von 1-Thioflavon-Oxim.



Um auch für das 1-Thioflavon die Chromon-Natur einwandfrei feststellen zu können, wurde es der Einwirkung

[1] Vergl. die näheren Ausführungen auf Seite 19ff.

von Hydroxylamin ausgesetzt. Von einem Flavon war bislang noch kein Oxim dargestellt worden; ob überhaupt hierzu ein Versuch gemacht worden ist, ist nicht bekannt.

Kostanecki[1] konnte beweisen, daß die von ihm darauf untersuchten Flavon-Derivate mit Hydroxylamin nicht reagierten.

Es war nun von besonderem Interesse, das 1-Thioflavon auf seine Oximierungs-Fähigkeit zu untersuchen. Hier sei schon vorweggenommen, daß die Darstellung eines normalen Oximes gelungen ist.

Nachdem die Anwendung der neueren Methode von Lehmann beim 2-Methyl-1-Thiochromon die Anlagerung von mehreren Molekülen Hydroxylamin zur Folge hatte, wurde wieder auf die alte Arbeitsweise von Simonis und Petschek[2] zurückgegriffen. Die Darstellung sei im folgenden genau angegeben.

2 g 1-Thioflavon wurden unter Erwärmen in 40—45 ccm absolutem Alkohol gelöst; nachdem zu dieser noch warmen Lösung eiskalte Lösungen von 1,7 g Hydroxylaminchlorhydrat in 6 ccm Wasser und 3,7 g Kaliumhydroxyd in 7 ccm Wasser zugesetzt waren, erstarrte das Reaktionsgemisch zu einem festen Brei. Man läßt noch kurze Zeit in einer Kältemischung stehen und bringt dann durch vorsichtiges Erwärmen die Masse in Lösung. Darauf wird während 5 Stunden am Rückflußkühler lebhaft gekocht; die Einwirkung darf jetzt als beendet angesehen werden. Nachdem der größte Teil des Lösungsalkohols auf dem Wasserbade abdestilliert ist, gießt man in 70—80 ccm Wasser. Die sich ausscheidenden Flocken werden abfiltriert, und das alkalische Filtrat wird mit verdünnter Schwefelsäure angesäuert. Feine gelbe Öltropfen setzen sich zu einer harzigen Masse am Boden zusammen; sie bilden das gesuchte Oxim.

Um das Endprodukt kristallin zu erhalten, löst man das erstarrte Öl in absolutem Alkohol und kocht unter Zusatz

[1] Ber. 33, 1438 (1900).

[2] Diss., Berlin (Univ.) 1912 (Petschek).

von Tierkohle. Nach dem Abfiltrieren scheiden sich sofort beim Erkalten mikroskopisch kleine Kristalle ab, nach Eindampfen erhält man weitere derbe Prismen des 1-Thioflavonoxims. Die Ausbeute betrug bis 75% der Theorie.

Analyse:

0,2352 g Substanz ergaben 10,3 ccm Stickstoff bei 756 mm und $9^1/_2{}^0$ C.

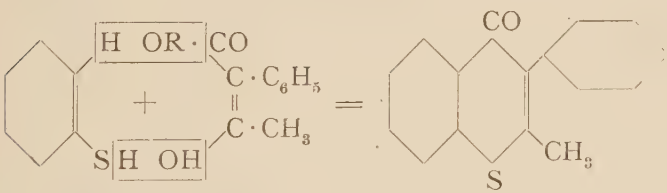
0,035 g Substanz ergaben 0,0504 g $BaSO_4$.

Für $C_{15}H_{10}SON$: Ber.: N 5,55% S 12,73%
Gef.: N 5,26% S 12,8%.

Der Schmelzpunkt des Oxims liegt bei 112—113°.

Während Äther und Alkohol nur schwer lösen, wird das Oxim von warmem Benzol leichter und von Chloroform schon schnell in der Kälte aufgenommen. Petroläther löst selbst nach längerem Kochen nur kleine Anteile.

Kondensation von Thiophenol mit Phenylacetessigester zu 2-Methyl-1-Thio-Isoflavon (2-Methyl-3-Phenyl-1-Thiochromon).



In Fortführung der Versuche gelang es auch mit Hilfe des Phenylacetessigesters $CH_3 \cdot CO \cdot CH \cdot (C_6H_5)COOC_2H_5$ ein alkyliertes Isothioflavon zu synthetisieren, ein Thiochromon, das eine Phenyl-Gruppe in der Dreistellung besitzt. Es ist dies das erste geschwefelte Isoflavon, welches durch Synthese gewonnen werden konnte. Mehrere ungeschwefelte sind von Simonis und Husse[1] dargestellt und näher untersucht worden.

[1] Diss., Berlin (Univ.) 1919.

Ein Gemisch von 5 g Thiophenol und 5 g Phenylacetessigester wurde mit 25—30 g Phosphorpentoxyd in der bekannten Weise verarbeitet. Die Ausführung der Kondensation erfolgt genau nach den bereits an früheren Stellen angegebenen beiden Methoden. Selbst das alte Verfahren ergibt ein reines, fast völlig von öligen Verunreinigungen freies Rohprodukt. Das aus dem Reaktionsgemisch isolierte dunkle Öl wird im Eisschrank dick und zähflüssig; auf Ton gestrichen wird es schnell absorbiert und hinterläßt feine Kristalle von gelblich-weißer Farbe, die keinen üblen Geruch mehr besitzen. Bei vorliegender Kondensation sind hinsichtlich der Ausbeute beide Verfahren gleichwertig und ergeben 12—18% der Theorie.

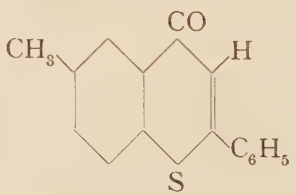
Analyse:

0,1809 g Substanz ergaben 0,5048 g CO_2 und 0,0703 g H_2O
0,2171 g Substanz ergaben 0,1974 g $BaSO_4$.

Für $C_{16}H_{12}OS$: Ber.: C 76,17% H 4,76% S 12,72%
Gef.: C 76,09% H 4,35% S 12,49%.

Nach dem Umkristallisieren aus Alkohol erhält man weiße Blättchen vom Schmelzpunkt 121—122°. Nur Petroläther und Äther lösen schwer, dagegen ist die Substanz in den anderen organischen Lösungsmitteln wie Alkohol, Aceton, Chloroform und Benzol leicht löslich.

Kondensation von Thiokresol mit Benzoylessigester zu 6-Methyl-1-Thioflavon.



Nach den günstigen Erfahrungen, die die Kondensationen von Thiokresol mit den verschiedenen Estern

gebracht hatten, mußte auch bei der Kuppelung des Thiokresols mit Benzoylessigester das erwartete Endprodukt entstehen. Und so ergab denn die zweite, neuere Methode eine Ausbeute von 9—12% der Theorie, die durch keine Abänderung der Kondensationsbedingungen günstiger gestaltet werden konnte.

6 g Thiokresol und 9 g Benzoylessigester werden mit Phosphorpentoxyd und 1 ccm absolutem Alkohol in Reaktion gebracht; das schön dunkelrot gefärbte Gemisch geht bei höherer Temperatur in die bekannte braune Masse über. Bereits bei 95—100° beginnt die eigentliche Reaktion, die nach $^1/_2$ Stunde beendigt ist. Die Isolierung des gesuchten Endproduktes erfolgt wie immer durch Ausschütteln mit Äther. Das so erhaltene Öl ist sehr schwer zur Kristallisation zu bringen. Ein Impfen und Stehenlassen des Öles in Eiskältemischung führen dann zum Ziele. Das Rohprodukt wird in gelblich gefärbter, ziemlich reiner Kristallmasse erhalten. Nach dem Umkristallisieren aus Alkohol bildet der Körper farblose, seidenartige Nadeln vom Schmelzpunkt 149—150°.

Während eine Lösung des ungeschwefelten 6-Methylflavons in Schwefelsäure fluoresziert, sind nach Lösen des 6-Methyl-1-Thioflavons in Schwefelsäure keine Fluoreszenzerscheinungen zu beobachten (siehe hierüber die eingehenden Ausführungen auf Seite 42ff.).

Analyse:

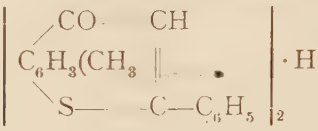
0,1840 g Substanz ergaben 0,5134 g CO_2 und 0,0803 g H_2O
0,1354 g Substanz ergaben 0,1246 g $BaSO_4$.

Für $C_{16}H_{12}OS$:	Ber.:	C 76,19%	H 4,76%	S 12,7%
	Gef.:	C 76,1%	H 4,88%	S 12,64%.

Sämtliche organische Solventien nehmen das 6-Methyl-1-Thioflavon leicht auf, nur Petroläther löst auch in der Siedehitze nur schwach.

Darstellung von 6-Methyl-1-Thioflavon-Chlorhydrat.

$(C_{16}H_{12}OS)_2 \cdot HCl + 2\,H_2O.$



$\cdot HCl + 2\,H_2O.$

Von heißer 25—30%iger Salzsäure wird das methylierte 1-Thioflavon leicht gelöst: das salzsaure Additionsprodukt scheidet sich in farblosen Nadeln aus der Lösung wieder aus. Die Substanz schmilzt nach voraufgehender Zersetzung bei 91—93°. Das Produkt ist sehr labil, die Säure wird an der Luft so schnell wieder abgegeben, daß selbst eine sofortige Analyse nur annähernde Werte ergibt.

Wie sich die Salzsäure an die beiden Moleküle eines derartigen Thiokörpers anlagern kann, ist bereits in der Einleitung eingehend erörtert worden. Des weiteren sei noch auf die für das 1-Thioflavon-Chlorhydrat (Seite 71) aufgestellte Konstitutionsformel verwiesen.

Analyse:

I. 0,2244 g Substanz erforderten 3,6 ccm $^1/_{10}$ n-Sodalösung zur Neutralisation.

II. 0,2181 g Substanz erforderten 3,5 ccm $^1/_{10}$ n-Sodalösung.

Für $(C_{16}H_{12}OS)_2 \cdot HCl + 2\,H_2O$:

Ber.: HCl 6,32% Gef.: I. HCl 5,85%
II. HCl 5,70%.

Versuche zur Darstellung von 2,6-Dimethyl-3-Phenyl-1-Thiochromon.

2,6-Dimethyl-1-Thio-Isoflavon.

Nachdem Phenylacetessigester mit Thiophenol zu einem Methyl-1-Thio-Isoflavon gekuppelt werden konnte, schienen doch einer Kondensation desselben Esters mit Thiokresol keine Schwierigkeiten entgegenzustehen; denn die besetzte 6-Stellung hatte bisher in keinem Falle einen hindernden Einfluß ausgeübt.

So wurden denn molekulare Mengen Phenylacetessigester mit Thiokresol unter Zusatz von absolutem Alkohol mit Phosphorpentoxyd in der üblichen Weise kondensiert. Besonderheiten waren während des Verlaufes der einzelnen Versuche und auch später beim Aufarbeiten des Gemisches nicht zu beobachten. Die Einwirkung der Komponenten aufeinander ging zwar etwas träge vor sich, aber unter Regulierung der Temperatur und etwas längerem Erhitzen konnte in allen Fällen die eigentliche Reaktion und deren Beendigung erzielt werden.

Aus dem erhaltenen Öl wurde ein gelblicher, kristalliner Körper als Rohprodukt isoliert, der sich aus Alkohol in farblosen Nadeln umkristallisieren ließ. Schmelzpunkt 136°.

Außer Petroläther lösten alle organischen Lösungsmittel die Substanz. In der Annahme, das 2,6-Dimethyl-1-Thioisoflavon erhalten zu haben, wurde der Körper analysiert.

Analysen:

I. 0,1799 g Substanz ergaben 0,4964 g CO_2 und 0,1064 g H_2O,
0,2026 g Substanz ergaben 0,2590 g $BaSO_4$.
II. 0,1591 g Substanz ergaben 0,4405 g CO_2 und 0,0955 g H_2O,
0,1661 g Substanz ergaben 0,2127 g $BaSO_4$.

Für $C_{17}H_{14}OS$: Ber.: C 76,69% H 5,26% S 12,03%
Gef.: I. C 75,34% H 6,62% S 17,56%
II. C 75,52% H 6,71% S 17,59%.

Diese Analysen zweier Endprodukte verschiedener Kondensationen erbrachten durch ihre Übereinstimmung den Beweis, daß ein anderer Körper als der gesuchte vorliegen muß. Zusammengerechnet ergeben sich für I. 99,52%, für II. 99,82%, sodaß ein sauerstoffreies Produkt erhalten worden war.

Für die Summenformel $C_{23}H_{24}S_2$ geben die Analysen gut stimmende Werte; für letztere Verbindung wäre die berechnete, prozentische Zusammensetzung:

C 75,83% H 6,59% S 17,58%.

Demnach ist aller Wahrscheinlichkeit nach noch ein zweites Molekül Thiokresol mit dem Ester in Reaktion getreten, die sich in folgender Weise vollziehen könnte:

$$\underbrace{C_{12}H_{14}O_3}_{\text{Phenylacetessigester}} + 2\,\underbrace{C_7H_8S}_{\text{Thiokresol}} \longrightarrow C_{23}H_{24}S_2 + \underbrace{C_2H_6O}_{\text{Alkohol}} + CO_2.$$

Es würde demnach zunächst unter Hydrolyse eine Ketonspaltung des Esters eintreten:

$$CH_3CO\cdot\underset{\displaystyle C_6H_5}{\underset{|}{CH}}\!\!-\!\!\begin{array}{|l} H \\ \\ \end{array}\!\!\begin{array}{l} OH \\ -COOC_2H_5. \end{array}$$

Das so entstandene Keton tritt dann mit zwei Molekülen Thiokresol zusammen — analog der Bildung des Sulfonal — wobei unter Austritt von Wasser die Verbindung $C_{23}H_{24}S_2$ entsteht:

$$\begin{array}{l} CH_3 \\ C_6H_5-CH_2 \end{array}\!\!>\!\!C\!\!\begin{array}{|l} O + \\ \\ \end{array}\!\!\begin{array}{l} H\,|\,S-C_6H_4\cdot CH_3 \\ H\,|\,S-C_6H_4\cdot CH_3 \end{array} = C_{23}H_{24}S_2 + H_2O.$$

Infolge der schwierigen Beschaffung der Rohmaterialien konnten weitere Untersuchungen über den eigenartigen und unerwarteten Verlauf dieser Reaktion nicht angestellt werden. Die Darstellung des analogen, ungeschwefelten Körpers — des 2, 6-Dimethyl-Isoflavons — ist aber Husse[1] ohne Schwierigkeiten aus p-Kresol und Phenylacetessigester gelungen. Daher kann angenommen werden, daß die Kombination von Thiokresol mit dem gleichen Ester unter abgeänderten Reaktionsbedingungen auch das gesuchte 2, 6-Dimethyl-1-Thioisoflavon ergeben muß.

Die restlose Aufklärung des Vorganges soll auf Wunsch von Herrn Professor Simonis einer Untersuchung von anderer Seite vorbehalten sein.

---

[1] Diss., Berlin (Univ.) 1919.

Die vorliegende Arbeit wurde im organisch-chemischen Laboratorium der Technischen Hochschule zu Berlin während des Sommersemesters 1918 und des Wintersemesters 1918/19 einschließlich der Ferien auf Veranlassung und unter Leitung des stellvertretenden Vorstehers Herrn Prof. Dr. Simonis angefertigt.

Es sei mir an dieser Stelle gestattet, meinem hochverehrten Lehrer, Herrn Prof. Dr. Simonis, für seine mir jederzeit in liebenswürdigster Weise gewährte Unterstützung meinen aufrichtigen, herzlichsten Dank zu sagen.

Lebenslauf.

Ich, Max Kehren, katholischer Konfession, wurde am 18. Januar 1892 zu M.-Gladbach (Rhld.) geboren als Sohn des verstorbenen Fabrikanten Max Kehren und seiner Frau Barbara geb. Riffarth.

Nach Erlangung des Reifezeugnisses auf dem Gymnasium meiner Vaterstadt studierte ich von Ostern 1912 in Freiburg i. B. Chemie. Oktober 1914 mußte ich mein Studium unterbrechen, da ich zum Heeresdienst eingezogen wurde. Durch meine im Dezember 1916 erfolgte Abkommandierung als Chemiker zu einer Spezialabteilung des Generalstabes kam ich in die Lage, in Berlin mein Studium fortsetzen und beenden zu können. An der Universität immatrikuliert arbeitete ich im Organischen Laboratorium der Technischen Hochschule zu Charlottenburg.

Die Promotionsprüfung bestand ich am 26. Juli 1919 an der Universität Berlin.

Während meiner Studienzeit besuchte ich die Vorlesungen und Übungen folgender Herren Professoren und Dozenten: Gattermann, Himstedt, Kiliani, Lenhard, Meigen, Oltmanns, Riehl, Riesenfeld, Rubens, Schwarz, Simonis, Straub, Wichelhaus, Willgerodt.